



## VERORAB

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

#### VERORAB

Polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna antirrábica inactivada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Virus de la rabia\*, cepa WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivado).....  $\geq 2,5$  UI\*\*

\* Producido en células VERO

\*\* Cantidad medida según la prueba NIH con respecto a la escala internacional

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VERORAB está indicado para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición al virus de la rabia, como primovacunación o refuerzo.

#### **Prevención de la rabia antes de la exposición (vacunación de pre-exposición)**

La vacunación de pre-exposición debe proponerse a los sujetos que presenten un riesgo elevado de contaminación por el virus de la rabia.

Debe ser vacunada toda persona con riesgo continuo, como el personal de laboratorio de diagnósticos, de investigación y producción que trabaje con el virus de la rabia. Se debe mantener la inmunidad mediante refuerzos y hacer un seguimiento mediante controles serológicos (ver sección 4.2).

Se recomienda igualmente la vacunación para las categorías siguientes, teniendo en cuenta la frecuencia de la exposición al riesgo:

- Los veterinarios y sus ayudantes, cuidadores de animales (incluyendo a aquellos que manipulan murciélagos) y trabajadores forestales (guardas de caza), taxidermistas.
- Las personas que entren en contacto con especies animales que puedan tener la rabia (como el perro, el gato, la mofeta, el mapache o el murciélago)
- Adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

#### **Prevención de la rabia después de la exposición (vacunación de post-exposición)**

Al menor riesgo de contaminación rábica, la vacunación post-exposición debe iniciarse inmediatamente. La vacunación debe realizarse imperativamente en un centro antirrábico bajo supervisión médica.



El tratamiento de post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. Se adaptará este tratamiento a la naturaleza del contacto o herida, al estado del animal y al estatus de vacunación antirrábica del paciente (ver sección 4.2).

En todos los casos, se debe efectuar un tratamiento local de la herida.

### 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### Posología

Una dosis consiste en la administración de 0,5 ml de vacuna por vía intramuscular.

El plan de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y al estado de inmunidad antirrábica del sujeto (ver tablas 1 y 2).

#### Vacunación de pre-exposición

En primovacuna, se administran 3 dosis de 0,5 ml de VERORAB los días D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21.

Este plan de administración sigue las recomendaciones de la OMS.

Se recomiendan refuerzos y controles serológicos regulares (para evaluar la seroconversión de los sujetos). La frecuencia de realización de estos refuerzos y controles se indica en la tabla 1.

Cada refuerzo consiste en la administración de una dosis de 0,5 ml.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacuna con una vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

**Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento de pre-exposición según la naturaleza del riesgo**

RIESGO	NATURALEZA DEL RIESGO	POBLACIÓN CONCERNIDA	TRATAMIENTO DE PREEXPOSICIÓN
<b>CONTINUO</b>	Presencia continua de virus en fuerte concentración  Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de investigación y de producción que trabaja con el virus de la rabia.	Primovacuna.  Serología cada 6 meses  Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
<b>FRECUENTE</b>	Exposición habitualmente episódica.  Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura	Personal de laboratorio de diagnóstico.  Veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y	Primovacuna.  Refuerzo 1 año más tarde.  Serología cada 2 años.



	o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
<b>POCO FRECUENTE</b>	Exposición frecuentemente episódica.  Contaminación por: contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de poca epidemia.  Viajeros que pasen temporadas en zonas endémicas.  Estudiantes de medicina veterinaria.	Primovacunación.  Refuerzo 1 año más tarde.  Refuerzos ulteriores cada 5 años.

\*Un refuerzo es necesario cuando el índice de anticuerpos neutralizantes es estrictamente inferior al umbral protector (0,5 UI/ml mediante el método de RFFIT - Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente).

En sujetos inmunodeficientes, debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el resultado del control demuestra un título en anticuerpos estrictamente inferior a 0,5 UI/ml, se justifica una inyección adicional.

#### Vacunación de post-exposición

El tratamiento post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas de ser necesario. Este tratamiento se adaptará a la naturaleza del contacto o herida (ver tabla 2), el estado del animal (ver tabla 3) y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

#### **Primeros auxilios: tratamiento local de la herida**

Un tratamiento local de todas las mordeduras y arañazos es muy importante y debe realizarse inmediatamente.

Las recomendaciones de primeros auxilios incluyen un lavado inmediato de la herida durante un tiempo mínimo de 15 minutos con agua abundante y jabón, detergente, povidona yodada o con cualquier otra sustancia que tenga una acción comprobada de destrucción del virus de la rabia. Si no se dispone de jabón o de un agente antiviral, la herida debe lavarse con abundante agua de manera extensiva.

Si es necesario, el tratamiento deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.



## Vacunación

**Tabla 2: Guía de la OMS para el tratamiento posterior a la exposición en función de la naturaleza del contacto o gravedad de la herida**

SEVERIDAD	NATURALEZA DEL CONTACTO	NATURALEZA DE LA EXPOSICIÓN	TRATAMIENTO RECOMENDADO
I	Contacto o alimentación del animal Lamedura sobre piel intacta.	Ninguna	Ninguno, si puede hacerse una anamnesis.
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños o excoriaciones menores, sin sangrado.	Media	Administrar la vacuna inmediatamente.
III	Mordedura(s) o rasguño(s) que atraviesen la piel. Lamedura sobre piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Grave	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábicas.

**Tabla 3: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal**

Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento (b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su estudio.	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento (b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario.
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria(a).	Diferir el tratamiento antirrábico.	Adaptar el tratamiento (b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal.



Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria(a).	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento (b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

<sup>(a)</sup> En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

<sup>(b)</sup> Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la herida: ver tabla 2.

La vacunación de post-exposición debe realizarse bajo control médico, solamente en un centro antirrábico y lo antes posible después de la exposición.

#### Vacunación de sujetos no inmunizados (sujetos que no han recibido vacunación de pre-exposición)

- Protocolo Essen

Se administran cinco dosis de VERORAB de 0,5 ml los D0, D3, D7, D14 y D28.

o

- Protocolo Zagreb (plan 2-1-1)

Administración de cuatro dosis de VERORAB de 0,5 ml: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides los días 7 y 21 (ver sección « **Forma de administración** » para información sobre el lugar de administración en niños pequeños).

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el estado del animal lo permite (ver tabla 3).

Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en el día D0 en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla 2). La posología de las inmunoglobulinas antirrábicas es la siguiente:

- Inmunoglobulinas humanas antirrábicas.....20 UI/kg de peso corporal,
- Inmunoglobulinas equinas antirrábicas.....40 UI/kg de peso corporal.

Para mayor información, referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.



En los sujetos inmunodeficientes, ante toda exposición de categoría II (Clasificación OMS, ver tabla 2), se debe igualmente administrar inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna.

#### Vacunación de sujetos ya inmunizados (vacunación de pre-exposición completa probada)

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace menos de 5 años (vacuna antirrábica de cultivo celular): se administran dos dosis de refuerzo en los días D0 y D3. La administración de inmunoglobulinas antirrábicas no es necesaria.

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace más de 5 años, si está incompleta o en caso de duda, se considera que el sujeto no tiene un estatus de vacunación seguro y se debe instaurar el tratamiento completo de post-exposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de post-exposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

#### Población pediátrica

VERORAB puede administrarse a niños y adultos utilizando la misma posología.

#### **Forma de administración**

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

La vacuna se administra por vía intramuscular, generalmente en la región anterolateral del músculo del muslo hasta los 12 meses de edad y en el deltoides a partir de esta edad.

No inyectarse en la región del glúteo.

No inyectar por vía intravascular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **3.3 CONTRAINDICACIONES**

#### **Vacunación de pre-exposición**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes.

La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

#### **Vacunación de post-exposición**

Debido a la evolución fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación post-exposición.

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Advertencias**

Como con todas las vacunas, VERORAB puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.



Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomocina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o a un antibiótico del mismo tipo.

### **Precauciones de empleo**

Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente.

Se debe realizar regularmente controles serológicos (dosis de anticuerpos neutralizantes por la prueba RFFIT - Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente) (ver tabla 1).

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación.

No inyectar por vía intravascular: Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomocina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos  $\leq$  28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja. Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Los corticoides y los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto (ver sección 4.4).

Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar (ver sección 6.2).

De ser posible, se debe administrar la vacuna contralateralmente a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.



### 3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

#### **Embarazo**

Un estudio de toxicidad en animales sobre la reproducción y el desarrollo, realizado con otra vacuna antirrábica inactivada producida en células VERO, no ha puesto de manifiesto ningún efecto dañino sobre la fertilidad de las hembras ni sobre el desarrollo pre y post natal.

En cuanto al aspecto clínico, el uso de vacunas antirrábicas (cepa "WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M" inactivada) en un número limitado de embarazos no ha demostrado ningún efecto malformativo o fetotóxico hasta ahora. Debido a la gravedad de la enfermedad, se debe realizar la vacunación durante el embarazo según el plan habitual de vacunación, en caso de riesgo elevado de contaminación.

#### **Lactancia**

Se puede administrar la vacuna durante la lactancia.

### 3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Se ha informado con frecuencia la presencia de vértigos después de la vacunación (ver sección 4.8). Esto puede tener efectos temporales sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

### 3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se informaron durante los estudios clínicos y tras la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia:

- Muy frecuentes:  $\geq 1/10$
- Frecuentes:  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$
- Poco frecuentes:  $\geq 1/1\ 000$  y  $< 1/100$
- Raras:  $\geq 1/10\ 000$  y  $< 1/1\ 000$
- Muy raras:  $< 1/10\ 000$  incluyendo los casos aislados.

#### **Experiencia adquirida durante los ensayos clínicos**

##### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Muy frecuentes: adenopatías/linfadenopatías.

##### *Trastornos del sistema inmunitario*

Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas de tipo rash, prurito, edema.

Poco frecuentes: urticaria, angioedema, disnea.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, vértigo, somnolencia.

##### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: dolores abdominales, náuseas.

Poco frecuentes: diarrea.

##### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Muy frecuentes: mialgia.



Frecuentes: artralgia, escalofríos.

#### Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, fiebre, malestar.

Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, astenia, síndrome pseudogripal.

Poco frecuentes: edema en el lugar de la inyección.

#### **Experiencia adquirida tras la comercialización**

En complemento de la lista anterior, se han informado las siguientes reacciones adversas. No es posible calcular su incidencia exacta ya que se han informado de forma espontánea. Sin embargo, con respecto a la cantidad de dosis vendidas, la aparición de estas reacciones adversas es muy rara (<1/10 000).

#### Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones anafilácticas, reacciones de tipo enfermedad sérica.

#### Trastornos del sistema nervioso

Encefalopatías, convulsiones.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Pérdida auditiva repentina\*.

\*Que puede continuar.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos) (ver sección 4.4).

#### Trastornos gastrointestinales

Vómitos.

#### **Declaración de reacciones adversas sospechadas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

### **3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

No se han informado casos de sobredosis.

## **4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

**Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antirrábicas, código ATC: J07BG01.**

#### **Pre-exposición**

Se alcanza un índice sérico de anticuerpos  $\geq 0,5$  UI/ml (que la OMS considera como protector) después de la inyección de 3 dosis en los días D0, D7 y D28 (o D21). Esta inmunidad debe mantenerse con refuerzos.



### **Post-exposición**

Se estudió el tratamiento post-exposición en adultos expuestos al virus de la rabia. Los sujetos recibieron 5 dosis por vía intramuscular en los días D0, D3, D7, D14 y D28 al igual que inmunoglobulinas rábicas.

En todos los sujetos, el índice sérico de anticuerpos sobrepasó el umbral de 0,5 UI/ml, que la OMS considera como protector, a partir de la tercera inyección en el D14.

En los sujetos ya inmunizados, la administración de 2 dosis a 3 días de intervalo (D0 y D3) después de la exposición permite alcanzar el índice sérico de anticuerpos > 0,5 UI/ml que la OMS considera como protector. En este caso, no es necesaria la administración de inmunoglobulinas antirrábicas. La administración de inmunoglobulina antirrábica humana (IgRH) o de inmunoglobulina antirrábica equina (IgRE) al mismo tiempo que la inyección de las 2 primeras dosis de la vacuna antirrábica durante la administración según el protocolo Zagreb puede provocar un ligero descenso del título medio de anticuerpos neutralizantes.

### **4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético.

### **4.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Los estudios de toxicología realizados en animales (toxicidad aguda, subaguda y crónica) no revelan efectos tóxicos ni de toxicidad específica en los órganos.

## **5 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

#### **Polvo\*:**

Maltosa

Solución de albúmina humana al 20%

Medio Basal Eagle: mezcla de sales minerales, vitaminas, dextrosa y aminoácidos entre ellos la L-Fenilalanina

Agua para inyectables

\* Composición del polvo antes de la etapa de liofilización.

#### **Disolvente:**

Cloruro de sodio

Agua para inyectables

### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábicas nunca deben asociarse en la misma jeringa ni administrarse en el mismo lugar.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos u otras vacunas.



### **5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL**

3 años

Después de la reconstitución, la vacuna debe administrarse inmediatamente.

### **5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje exterior de origen, al abrigo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **5.5 NATURALEZA y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo en frasco (vidrio de Tipo I) provisto de un tapón (clorobutilo) y de una cápsula + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada (vidrio de Tipo I) provista de un tapón-émbolo (clorobromobutilo, clorobutilo o bromobutilo) – Caja de 1 o de 10.

### **5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Para reconstituir la vacuna:

- Retirar la cápsula del frasco de polvo.
- Inyectar el contenido de la jeringa precargada de disolvente en el frasco de polvo.
- Agitar suavemente hasta obtener una suspensión homogénea de vacuna. La vacuna reconstituida se presenta en forma de un líquido límpido homogéneo.
- Aspirar 0,5 ml de suspensión e inyectar inmediatamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **6 REFERENCIA**

ANSM

06.2018

Sanofi Pasteur

## **7 REVISIÓN LOCAL**

Versión 2.0

Agosto 2019