

VERORAB

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

VERORAB

Polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa prellenada

Vacuna antirrábica, inactivada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de la reconstitución con 0,5 ml de disolvente, 1 vial contiene:

Virus de la rabia^a, cepa WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivado)..... 3,25 UI^b

^a Producido en células VERO

^b Cantidad medida según la prueba ELISA con respecto a la escala internacional

Excipiente con efecto conocido:

Fenilalanina..... 4,1 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

VERORAB puede contener trazas de polimixina B, estreptomina y neomicina, que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver sección 3.3).

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.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Intramuscular (IM): la dosis recomendada es de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Intradérmica (ID): la dosis recomendada es de 0,1 mL de vacuna reconstituida en cada punto de inyección.

VERORAB debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La profilaxis de preexposición 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 recomienda igualmente la vacunación para las categorías siguientes:

*Los quiropterólogos y las personas expuestas con frecuencia al virus de la rabia de los murciélagos.

*Los profesionales expuestos (personal de servicios veterinarios, personal de laboratorio que manipule material contaminado o que pueda estarlo, trabajadores que retiran cadáveres de animales, personal de refugios de animales, disecadores, taxidermistas, guardas de caza, guardas forestales, personal de mataderos).

*Los adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

Profilaxis de preexposición

Para la vacunación de preexposición, los sujetos inmunocompetentes pueden vacunarse de acuerdo con uno de los esquemas de vacunación presentados en la Tabla 1 y de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Tabla 1: Esquemas de vacunación de preexposición

	D0	D7	D21 o D28
Vía intramuscular (0,5 ml por dosis)			
Esquema convencional Vía IM-0,5 mL	1 dosis	1 dosis	1 dosis
Esquema 1-semana ^(a) Vía IM-0,5 mL	1 dosis	1 dosis	
Vía intradérmica (0,1 ml por dosis)			
Esquema 1 - semana ^(a) Vía ID - 0,1 mL	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	

^(a) Este esquema no debe usarse en sujetos inmunocomprometidos (ver la subsección "Sujetos inmunocomprometidos ")

^(b) una inyección en la región anterolateral de cada muslo (en bebés y niños pequeños) o en cada brazo (en niños mayores y adultos).

Las dosis de refuerzo dependerán del nivel de riesgo de exposición y de los controles serológicos de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

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)).

Profilaxis de postexposición

La profilaxis de postexposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y, según corresponda, la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. La profilaxis de postexposición se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la sospecha de exposición al virus de la rabia. En todos los casos, se debe tratar la herida debidamente (lavado a fondo de todas las heridas por mordeduras y arañazos con jabón o detergente y gran cantidad de agua o agentes viricidas) inmediatamente o lo antes posible después de la exposición. Se debe realizar antes de administrar la vacuna o las inmunoglobulinas antirrábicas, cuando estén indicadas. La profilaxis de postexposición se adaptará en función de la categoría de la exposición, del estado del animal (ver tabla 3) y del estado vacunal del paciente, de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver tabla 2, recomendaciones de la OMS).

La profilaxis de postexposición debe llevarse a cabo bajo supervisión médica y solamente en un centro antirrábico lo antes posible después de la exposición.

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

Tabla 2: Guía de la OMS para la profilaxis postexposición en función de la gravedad de la exposición (adaptar de acuerdo con las recomendaciones oficiales locales).

Categoría de la exposición	Tipo de exposición a un animal doméstico o salvaje con sospecha o confirmación de padecer rabia o a un animal no disponible para su análisis	Profilaxis de postexposición recomendada
I	Contacto o alimentación del animal. Lamedura sobre piel intacta (sin exposición).	Ninguna, si puede hacerse una anamnesis ^(a) .
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños menores o excoiaciones, sin sangrado. (exposición)	Administrar la vacuna inmediatamente. Interrumpir el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días ^(b) o si se demuestra que es negativo para rabia mediante técnicas de laboratorio adecuadas. Tratar como categoría III en caso de una exposición a murciélagos.
III	Mordedura(s) ^(c) o rasguño(s) que atraviesen la piel, lamedura sobre piel erosionada o contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura), exposición a murciélagos (exposición grave)	Administrar la vacuna inmediatamente y las inmunoglobulinas antirrábicas, preferiblemente lo antes posible después del inicio de la profilaxis de postexposición. Las inmunoglobulinas antirrábicas se pueden inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna. Interrumpir el tratamiento si el animal permanece sano durante el periodo de observación de 10 días ^(b) o si se demuestra que es negativo para rabia mediante técnicas de laboratorio adecuadas.

^(a) Si se trata de un perro o un gato aparentemente sano que reside en una zona de bajo riesgo y que se somete a observación veterinaria, se puede retrasar el tratamiento (ver tabla 3).

^(b) Este período de observación se aplica solo a gatos y perros. Con excepción de las especies en peligro de extinción o amenazadas, se debe sacrificar de manera compasiva a los animales domésticos y salvajes con sospecha de padecer rabia y se deben examinar los tejidos mediante técnicas de laboratorio adecuadas (ver tabla 3).

^(c) Las mordeduras sufridas en particular en la cabeza, el cuello, la cara, las manos y los genitales son exposiciones de categoría III debido a la inervación abundante de estas áreas.

Tabla 3: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal (adaptar las recomendaciones de la OMS de acuerdo con las recomendaciones locales)

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 análisis.	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.
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.

^(a) 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.

^(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la exposición (ver tabla 2).

Profilaxis de postexposición de sujetos no inmunizados

Los individuos no inmunizados pueden ser vacunados de acuerdo con uno de los regímenes de vacunación intramuscular (IM) o intradérmico (ID) presentados en la Tabla 4.

En cualquier caso, consulte las recomendaciones oficiales locales.

Tabla 4: Profilaxis post-exposición de sujetos no inmunizados

	D0	D3	D7	D14	D21	D28
Vía intramuscular (0,5 ml por dosis)						
Protocolo IM de Essen Vía IM – 0,5 mL/dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis		1 dosis
Protocolo IM de Zagreb Vía IM – 0,5 mL/dosis	2 dosis ^(a)	-	1 dosis	-	1 dosis	-
Vía intradérmica (0,1 ml por dosis)						
Nuevo esquema ID de la Cruz Roja Tailandesa (TRC) Vía ID - 0,1 mL /dosis	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	-	-	2 dosis ^(b)
Esquema ID del Instituto Pasteur de Camboya (IPC) Vía ID - 0,1 mL /dosis	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	-	-	-
Esquema ID 4 sitios 1 semana Vía ID - 0,1 mL /dosis	4 dosis ^(c)	4 dosis ^(c)	4 dosis ^(c)	-	-	-

^{a)} una inyección IM en la región anterolateral de cada muslo (en lactantes y niños pequeños) o en cada deltoides (en niños mayores y adultos).

^{b)} inyectar en 2 sitios separados, si es posible contralaterales.

^{c)} inyectar en 4 sitios separados.

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el animal con el que se ha tenido el contacto resulta no padecer de rabia tras la vigilancia veterinaria (ver tabla 3).

Deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla 2). De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

Profilaxis de postexposición de sujetos ya inmunizados

De acuerdo con las recomendaciones oficiales, esto solo se aplica a los sujetos que ya hayan recibido una profilaxis de preexposición, una profilaxis de postexposición o que hayan interrumpido la profilaxis de postexposición tras haber recibido al menos dos dosis de vacuna preparada a partir de un cultivo celular.

Los sujetos ya inmunizados deben recibir 1 dosis de vacuna (0,5 ml por vía intramuscular o 0,1 ml por vía intradérmica) el día D0 y 1 dosis el día D3.

Alternativamente, se pueden administrar 4 inyecciones intradérmicas de 0,1 ml en 4 sitios separados el D0.

Las inmunoglobulinas antirrábicas no están indicadas en este caso.

Sujetos inmunodeficientes

- Profilaxis de preexposición

En los sujetos inmunodeficientes, se debe usar el esquema convencional de tres dosis (ver la Tabla 1) y se debe realizar un control serológico de anticuerpos neutralizantes de 2 a 4 semanas después de la última dosis de vacuna para evaluar la necesidad de una posible dosis adicional de vacuna.

- Profilaxis de postexposición

En los sujetos inmunodeficientes, se debe administrar un esquema de vacunación completo (ver el Tabla 4). Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse en combinación con la vacuna antes de cualquier exposición de las categorías II y III (ver el Tabla 2).

Población pediátrica

Un niño debe recibir la misma dosis que un adulto (0,5 ml por vía intramuscular o 0,1 ml por vía intradérmica).

Forma de administración

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

- Vía intramuscular (IM)

La vacuna se administra en la región anterolateral del músculo del muslo en bebés y niños pequeños y en el deltoides en niños mayores y adultos.

- Vía intradérmica (ID)

La vacuna se administra preferiblemente en la parte superior del brazo o el antebrazo.

No inyectar en la región del glúteo.

No inyectar por vía intravascular.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 5.6.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Profilaxis de preexposición

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) 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.

Profilaxis de postexposición

Debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición.

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 estreptomina, 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.

El recurso a controles serológicos (para valorar la seroconversión de los sujetos) debe valorarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

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 de 2 a 4 semanas después de la vacunación para comprobar que se ha inducido una respuesta inmunitaria indicadora de protección. En el caso de la vacunación postexposición, se debe administrar un esquema de vacunación completo. Las inmunoglobulinas antirrábicas también deben administrarse en combinación con la vacuna ante cualquier exposición de categoría II y III (ver sección 3.2).

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 estreptomycin, 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.

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.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

VERORAB contiene fenilalanina, potasio y sodio

VERORAB contiene 4,1 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml, equivalente a 0,068 microgramos/kg en una persona que pesa 60 kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para personas que sufren de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad genética poco común caracterizada por la incapacidad de eliminar la fenilalanina y su acumulación en el cuerpo.

VERORAB contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio y menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, se considera básicamente "sin potasio" y "sin sodio".

Población pediátrica

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea con necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas después de administrar las dosis de primovacunación a bebés muy prematuros (nacidos tras 28 semanas de gestación o menos) y en especial a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los tratamientos inmunosupresores, incluida la terapia con corticosteroides sistémicos a largo plazo, pueden interferir con la producción de anticuerpos y provocar el fracaso de la vacuna. Por lo tanto, se recomienda realizar un control serológico de 2 a 4 semanas después de la última inyección (ver sección 3.2).

VERORAB se puede asociar en la misma sesión de vacunación con una vacuna tifoidea poliosídica Vi si se utilizan dos lugares de inyección distintos.

Las inmunoglobulinas antirrábicas o cualquier otro producto y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar (ver sección 5.2).

Puesto que las inmunoglobulinas antirrábicas interfieren con el desarrollo de la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrábica, se deben seguir estrictamente las recomendaciones de administración de las inmunoglobulinas antirrábicas.

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 postnatal.

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.

Profilaxis de preexposición

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.

Profilaxis de postexposición

Debido a la gravedad de la enfermedad, el embarazo no constituye una contraindicación.

Lactancia

Se puede administrar la vacuna durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con VERORAB.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Se ha informado con frecuencia sobre la presencia de vértigos después de la vacunación (ver sección 3.8). Esto puede tener efectos temporales sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, más de 13 000 sujetos, incluidos 1000 niños y adolescentes menores de 18 años, recibieron al menos una dosis de VERORAB.

Se realizó un análisis combinado en 3 estudios clínicos aleatorizados y controlados, que compartieron los mismos estándares de seguridad y recopilaron datos de 1001 sujetos (17 bebés/

niños pequeños menores de 24 meses, 438 niños y adolescentes y 546 adultos de 18 a 60 años). En dos estudios, la vacuna se administró por vía intramuscular (n = 402). En el tercer estudio (n = 599), los sujetos recibieron la vacuna por vía intradérmica, la mayoría de los cuales recibieron inmunoglobulinas antirrábicas equinas (IgRE) simultáneamente con la primera dosis de VERORAB. Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad moderada y ocurrieron en los 3 primeros días después de la vacunación. La mayoría de las reacciones desaparecieron de 1 a 3 días tras su aparición.

Las reacciones adversas más frecuentes, en todos los grupos de edad (excepto en lactantes/niños menores de 24 meses) fueron cefaleas, malestar, mialgias y dolor en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, eritema e hinchazón) fueron más comunes después de una inyección ID en comparación con una inyección IM. El dolor fue la reacción más común en el lugar de la inyección para ambas vías de administración.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los estudios clínicos y en la vigilancia tras la comercialización en todo el mundo. En la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ y $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1\ 000$);
- Muy raras ($< 1/10\ 000$);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas	Adultos ≥ 18 años	Población pediátrica menores de 18 años
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatías	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones alérgicas (p. ej., erupción, urticaria, prurito)	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas y angioedema	No conocida	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefaleas	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareos/Vértigo	Poco frecuente	-
Irritabilidad (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Somnolencia (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Insomnio (lactantes/niños pequeños)	-	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto		
Pérdida auditiva repentina que puede permanecer	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	Raro	-
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	Poco frecuente	-

Reacciones adversas	Adultos ≥18 años	Población pediátrica menores de 18 años
	Frecuencia	Frecuencia
Dolor abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente	-
Vómitos	-	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgias	Muy frecuente	Muy frecuente
Artralgia	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección (vía IM)	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección (vía ID)	Muy frecuente	Muy frecuente
Eritema en el lugar de la inyección (vía IM)	Frecuente	Frecuente
Eritema en el lugar de la inyección (vía ID)	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito en el lugar de la inyección (vía IM)	Frecuente	-
Prurito en el lugar de la inyección (vía ID)	Frecuente	Poco frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección (vía IM)	Frecuente	Frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección (vía ID)	Frecuente	Muy frecuente
Induración en el lugar de inyección (vía IM)	Frecuente	-
Hematoma en el lugar de la inyección (vía ID)	Poco frecuente	-
Malestar	Muy frecuente	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	
Fiebre	Frecuente	Frecuente
Astenia	Poco frecuente	-
Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente
Llanto desconsolado (lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

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.

Mecanismo de acción

La protección tras la vacunación se obtiene mediante la inducción de anticuerpos neutralizantes antirrábicos.

Se han realizado estudios clínicos para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna en profilaxis de preexposición y postexposición. La OMS considera que un nivel de anticuerpos neutralizantes antirrábicos de $\geq 0,5$ UI/ml confiere protección.

Profilaxis de preexposición

En estudios clínicos que evaluaron un esquema de vacunación de 3 dosis (D0, D7, D28 (o D21)) en adultos y niños, se logró una respuesta inmune adecuada en todos los sujetos con títulos de anticuerpos neutralizantes séricos $\geq 0,5$ UI/ml hasta el D14 después del final de la vacunación primaria.

Un seguimiento de 10 años realizado a 49 pacientes que habían recibido la vacuna según un esquema de 3 dosis (D0, D7, D28) seguidas de una dosis de refuerzo después de 1 año mostró el mantenimiento de la respuesta inmunitaria con títulos de anticuerpos neutralizantes mantenidos hasta 10 años en un 96,9% de los sujetos vacunados.

El esquema de preexposición de 1 semana por vía IM (una dosis de 0,5 ml el D0 y una dosis de 0,5 ml el D7) se evaluó durante un estudio (VAJ00001) en 75 sujetos (incluidos 35 niños de 2 a 17 años).

El D21, el 98,6% de los sujetos vacunados alcanzaron un nivel de anticuerpos en suero $\geq 0,5$ UI/ml.

Un año después, tras una profilaxis de postexposición (PEP) simulada con dos dosis de 0,5 ml inyectadas con 3 días de diferencia (el D0 y D3) por vía IM, se demostró una respuesta anamnésica alta y rápida en todos los sujetos a partir de D7 (a 7 días después de la primera dosis de PEP).

Durante otros 5 estudios complementarios realizados con VERORAB en un total de 392 sujetos que evaluaron el esquema convencional de tres dosis (los D0, D7, D21 o D28) por IM, todos los sujetos alcanzaron un nivel de anticuerpos en suero $\geq 0,5$ UI/ml. Después de las dos dosis (los D0 y D7), justo antes de la tercera dosis el D21 o D28.

El esquema de preexposición intradérmica de 1 semana (dos dosis de 0,1 ml el D0 y dos dosis de 0,1 ml el D7) se evaluó durante un estudio en 75 sujetos (incluidos 36 niños de 2 a 17 años).

El D21, el 97,2% de los sujetos alcanzó un nivel de anticuerpos en suero $\geq 0,5$ UI/ml.

Un año después, después de una PEP simulada con dos dosis de 0,1 ml inyectadas con 3 días de diferencia (los D0 y D3) por vía ID, se demostró una respuesta anamnésica alta y rápida en todos los sujetos a desde el D7. Excepto un sujeto que permaneció seronegativo en todo momento a pesar de haber recibido todas las vacunas del estudio.

En otro estudio complementario realizado en 430 sujetos que recibieron una dosis de 0,1 ml de VERORAB el D0 y una dosis de 0,1 ml el D7 por vía ID, el 99,1% de los sujetos alcanzaron un título de anticuerpos en suero $\geq 0,5$ UI/ml el D21.

Profilaxis de postexposición

En los ensayos clínicos en los que se estudió el protocolo Essen de 5 dosis (D0, D3, D7, D14, D28) y el protocolo Zagreb de 4 dosis (2 dosis el día D0, 1 dosis el día D7 y 1 dosis el día D21) en niños y adultos, la vacunación con VERORAB indujo títulos de anticuerpos neutralizantes ($\geq 0,5$ UI/ml) en casi todos los sujetos vacunados el D14 y en todos los sujetos al D28.

En un estudio de fase 3, que incluyó a 600 sujetos expuestos de 11 meses a 50 años, se probaron dos PPE: un esquema de 4 sitios durante 1 semana (4 dosis el D0, 4 dosis el D3 y 4 dosis el D7) con y sin inmunoglobulinas antirrábicas equinas (IgRE) el D0, y el nuevo esquema de la Cruz Roja Tailandesa (2 dosis el D0, 2 dosis el D3, 2 dosis el D7 y 2 dosis el D28) con inmunoglobulinas

antirrábicas equinas (IgRE) el D0. El programa del Instituto Pasteur de Camboya (IPC) (2 dosis el D0, el D3 y el D7) también se ha integrado en el programa de la Cruz Roja Tailandesa hasta el D28. Casi todos los sujetos vacunados (98,8%) alcanzaron un nivel de anticuerpos neutralizantes contra la rabia $\geq 0,5$ UI/ml en el D14. Cinco años más tarde y antes de que se recibiera PPE simulada, el nivel protector de anticuerpos neutralizantes antirrábicos se mantuvo en más del 84% de los sujetos que recibieron un esquema de 4 sitios de 1 semana con o sin IgRE, y en el 64,1% (IC del 95%: 55,1; 72,3) de los sujetos que recibieron el nuevo esquema de la Cruz Roja Tailandesa con IgRE. Once días después de la PPE simulada con un esquema de ID de 4 dosis realizado en una sola visita, todos los sujetos vacunados alcanzaron un nivel de anticuerpos antirrábicos neutralizantes $\geq 0,5$ UI/ml en el D14 (títulos medios geométricos de anticuerpos (MGT) entre 138 y 193 UI/ml).

La administración de inmunoglobulina antirrábica humana (IgRH) o de inmunoglobulina antirrábica equina (IgRE) al mismo tiempo que la vacuna antirrábica puede provocar un ligero descenso del título medio de anticuerpos neutralizantes debido a interferencias inmunitarias.

Se ha evaluado la eficacia de VERORAB en 44 sujetos adultos mordidos por animales confirmados de padecer rabia en un estudio clínico de fase 4. Los sujetos recibieron la vacuna según el protocolo Essen de 5 dosis (D0, D3, D7, D14 y D28 por vía IM) y las inmunoglobulinas, si procedía. Todos los sujetos estaban vivos 3 años después de la profilaxis postexposición.

Población pediátrica

No existe una diferencia clínicamente significativa en cuanto a la inmunogenicidad de la vacuna en la población pediátrica con respecto a los adultos.

Durante el estudio (VAJ00001) que evaluó el esquema de preexposición de 1 semana por vía intradérmica (dos dosis de 0,1 ml de VERORAB el D0 y dos dosis de 0,1 ml el D7) o por vía IM (una dosis de 0,5 ml de VERORAB el D0 y una dosis de 0,5 ml el D7) en 71 niños de 2 a 17 años, todos los niños alcanzaron un título de anticuerpos en suero $\geq 0,5$ UI/ml el Día 21.

Un año más tarde, después de una PPE simulada con dos dosis inyectadas con 3 días de diferencia (los D0 y D3) por vía IM o ID, se demostró una respuesta anamnésica alta y rápida en todos los sujetos desde el D7.

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 (incluido el potasio), vitaminas, dextrosa y aminoácidos (incluida la L-Fenilalanina).

Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Agua para inyectables.

* Composición del polvo antes de la etapa de liofilización.

Disolvente:

Cloruro de sodio.

Agua para inyectables.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Las inmunoglobulinas antirrábicas o cualquier otro producto y la vacuna antirrábica nunca deben asociarse en la misma jeringa ni administrarse en el mismo lugar.

5.3 FECHA DE EXPIRA

3 años

Después de la primera apertura/reconstitución:

Para la vía intramuscular: la vacuna debe administrarse inmediatamente.

Para la vía intradérmica, se demostró la estabilidad físico-química después de la reconstitución durante 6 horas a 25 °C lejos de la luz. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. En caso de uso no inmediato, las duraciones y condiciones de almacenamiento y uso (ver sección 6.6) son responsabilidad del usuario.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Conservar en el embalaje exterior original para proteger de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3.

5.5 NATURALEZA y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 1 frasco vial de vidrio tipo I incoloro + 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con solvente x 0.5 mL.

Caja de cartón con 1 frasco vial de vidrio tipo I incoloro + 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con solvente x 0.5 mL en blíster de PVC/polietileno incoloro.

Caja de cartón con 10 frascos viales de vidrio tipo I incoloro + 10 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro con solvente x 0.5 mL.

No todas las presentaciones pueden comercializarse.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Instrucciones de manipulación:

- Retirar la cápsula del frasco de polvo liofilizado.
- Enroscar la varilla del émbolo en la jeringa, si se suministra por separado.
- Inyectar el disolvente en el frasco de polvo liofilizado.
- Agitar suavemente el frasco hasta obtener una suspensión homogénea del polvo.
- La vacuna reconstituida se presenta en forma de un líquido límpido, homogéneo y sin partículas.
- Sacar y desechar la jeringa utilizada para reconstituir la vacuna.
- Utilizar una jeringa nueva con una aguja nueva para extraer la vacuna reconstituida.
- Reemplazar la aguja utilizada con el fin de extraer la vacuna con una nueva aguja para inyección intramuscular o intradérmica.
- La longitud de la aguja utilizada con el fin de administrar la vacuna debe ser adecuada para el paciente.

Si VERORAB se administra por vía intramuscular, después de la reconstitución, la vacuna debe usarse inmediatamente.

Si VERORAB se administra por vía intradérmica, la vacuna se puede usar hasta 6 horas después de la reconstitución, siempre que se mantenga a una temperatura que no exceda los 25 °C y se proteja de la luz. Después de la reconstitución con 0,5 ml de disolvente, usando una técnica aséptica, se debe tomar una dosis de 0,1 ml de vacuna del vial. El resto se puede usar para otro paciente. Antes de cada toma de muestras, agite suavemente el vial hasta obtener una suspensión homogénea. Se debe usar una nueva aguja estéril y una nueva jeringa estéril para recoger y administrar cada dosis de vacuna a cada paciente con el fin de evitar la infección cruzada. La vacuna reconstituida no utilizada debe desecharse después de 6 horas.

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

FR SmPC (ANSM), Jul2022.

CCDSV11

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 3.0

Fecha de revisión: 06 OCT 2023