

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Verorab, polvo y disolvente para suspensión inyectable
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 (inactivada).....3,25 UI^(b)

^(a)Producido en células Vero

^(b)Cantidad medida según la prueba ELISA de acuerdo con el estándar internacional

Excipientes con efecto conocido

Fenilalanina.....4,1 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Verorab puede contener trazas de polimixina B, estreptomicina y neomicina, utilizadas en el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Antes de la reconstitución, el polvo es de color blanco uniforme.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Verorab está indicada para la profilaxis pre-exposición y post-exposición frente a la rabia en todos los grupos de edad (ver secciones 4.2 y 5.1).

Verorab se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 0,5 ml de vacuna reconstituida por vía intramuscular (IM) o 0,1 ml de vacuna reconstituida por vía intradérmica (ID) en cada lugar de inyección .

Profilaxis pre-exposición

Para la inmunización primaria pre-exposición, las personas inmunocompetentes se pueden vacunar según las pautas de vacunación que se presentan en la Tabla 1 y según las recomendaciones oficiales que apliquen en el ámbito nacional en el caso de que estén disponibles:

Tabla 1: Pautas de vacunación pre-exposición

	D0	D7	D21 o D28
Vía intramuscular (0,5 ml por dosis)			
Pauta posológica de tres dosis Vía IM - 0,5 ml/dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis
Pauta posológica de una semana ^a Vía IM - 0,5 ml/dosis	1 dosis	1 dosis	
Vía intradérmica (0,1 ml por dosis)			
Pauta posológica de una semana ^a Vía ID 0,1 ml/dosis	2 dosis ^b	2 dosis ^b	

a - Esta pauta posológica no se debe utilizar en individuos inmunocomprometidos (ver sección "Individuos inmunocomprometidos").

b - Una inyección en cada brazo (para adultos y niños) o en cada muslo anterolateral (lactantes y niños pequeños).

Las dosis de refuerzo se determinan en función del riesgo de exposición y de las pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia ($\geq 0,5$ UI/ml). La dosis de refuerzo consiste en una dosis de 0,5 ml administrada por vía intramuscular o una dosis de 0,1 ml administrada por vía intradérmica, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

Verorab puede administrarse como una inyección de refuerzo después de la vacunación primaria con una vacuna antirrábica de cultivo celular (una vacuna antirrábica preparada en células Vero o preparada en células humanas diploides).

Profilaxis post-exposición

La profilaxis post-exposición debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la sospecha de exposición a la rabia. En todos los casos, se debe realizar un cuidado adecuado de la herida (lavado cuidadoso de todas las mordeduras y arañazos con jabón o detergente y grandes cantidades de agua y / o agentes viricidas) inmediatamente o tan pronto como sea posible después de la exposición. Debe realizarse antes de la administración de la vacuna o de las inmunoglobulinas antirrábicas, cuando estén indicadas

Tabla 2: Guía de la OMS para la profilaxis post-exposición dependiendo de la gravedad de la exposición (se debe adaptar a las recomendaciones oficiales locales).

Categoría de la exposición	Tipo de exposición a un animal doméstico o salvaje con sospecha o confirmado de padecer rabia o con un animal no disponible para su análisis	Profilaxis post-exposición recomendada
I	Tocar o alimentar animales Lamedura en piel intacta (sin exposición)	Ninguna, si hay disponible un historial del caso fiable ^(a)
II	Mordisqueo en piel descubierta Rasguños o abrasiones menores sin hemorragia (exposición)	Administrar la vacuna frente a la rabia 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 la rabia en un laboratorio fiable mediante los métodos adecuados. Tratar como categoría III si se trata de exposición a murciélago.

III	Mordeduras o arañazos transdérmicos ^(c) únicos o múltiples, lamidos en la piel dañada o contaminación de la membrana mucosa con saliva (lamidos), exposición a murciélagos (exposición grave)	<p>Administrar la vacuna frente a la rabia de inmediato y las inmunoglobulinas antirrábicas, preferiblemente lo antes posible después del inicio de la profilaxis post-exposición.</p> <p>La inmunoglobulina antirrábica se puede inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna.</p> <p>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 la rabia en un laboratorio fiable mediante los métodos adecuados.</p>
-----	--	--

^(a) Si el animal es un perro o un gato aparentemente sano que reside en una zona de bajo riesgo y se pone bajo supervisión veterinaria, se puede retrasar el tratamiento.

^(b) Este período de observación aplica sólo a perros y gatos. Con excepción de las especies amenazadas o en peligro de extinción, se debe sacrificar de manera compasiva a otros animales domésticos y salvajes con sospecha de padecer rabia, y sus tejidos deben ser examinados por la presencia de virus de la rabia utilizando las técnicas de laboratorio adecuadas.

^(c) Las mordeduras sufridas especialmente en cabeza, cuello, cara, manos y genitales son exposiciones de categoría III debido a la alta inervación de estas partes del cuerpo.

Profilaxis post-exposición de individuos no inmunizados

Los individuos no inmunizados pueden ser vacunados de acuerdo con una de las pautas de vacunación por vía intramuscular (IM) o por vía intradérmica (ID), presentadas en la Tabla 3.

Tabla 3: Profilaxis post-exposición de individuos no inmunizados

	D0	D3	D7	D14	D21	D28
Vía intramuscular (0,5 mL por dosis)						
Protocolo IM Essen Vía IM – 0,5 mL/dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis		1 dosis
Protocolo IM Zagreb Vía IM – 0,5 mL/dosis	2 dosis ^(a)	-	1 dosis	-	1 dosis	-
Vía intradérmica (0,1 mL por dosis)						
Nueva Cruz Roja de Tailandia (CRT) vía ID Vía ID – 0,1 mL/dosis	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	-	-	2 dosis ^(b)
Instituto Pasteur de Camboya (IPC) vía ID – 0,1 mL/dosis	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	2 dosis ^(b)	-	-	-
Pauta posológica de 4 dosis 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) para ser inyectado en 2 lugares separados, contralateral si es posible.

^(c) para ser inyectado en 4 lugares separados.

Independientemente de la pauta posológica que se utilice, la vacunación no se debería interrumpir a menos que el animal de contacto sea declarado libre de rabia.

Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse concomitantemente con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (clasificación de la OMS, ver Tabla 2). Si es posible, cada dosis de la vacuna se debe administrar en un lugar del cuerpo separado de los lugares donde se haya administrado la inmunoglobulina.

Profilaxis post-exposición de individuos ya inmunizados

De acuerdo con las recomendaciones oficiales, esto aplica a los individuos que ya han recibido profilaxis pre-exposición o profilaxis post-exposición o que interrumpieron la profilaxis post-exposición después de recibir al menos dos dosis de vacuna preparada en cultivo celular.

Los individuos que ya han sido inmunizados deben recibir 1 dosis de la vacuna (0,5 ml por vía intramuscular o 0,1 ml por vía intradérmica) en el D0 y 1 dosis en el D3. Alternativamente, se pueden administrar 4 inyecciones intradérmicas de 0,1 ml en 4 lugares del cuerpo separados en el D0. Las inmunoglobulinas antirrábicas no están indicadas en este caso.

Individuos inmunocomprometidos

- Profilaxis pre-exposición

Se debe usar una pauta posológica de 3 dosis (enumeradas en la sección "Profilaxis pre-exposición") y se deben realizar análisis serológicos para anticuerpos neutralizantes de 2 a 4 semanas después de la última dosis para evaluar la posible necesidad de una dosis adicional de la vacuna.

- Profilaxis post-exposición

Se debe administrar una pauta completa de vacunación post-exposición. La inmunoglobulina antirrábica se debe administrar concomitantemente con la vacuna en caso de cualquier exposición de categoría II o III (ver Tabla 2).

Población pediátrica

Los niños deben recibir la misma dosis que los adultos.

Forma de administración

- Vía intramuscular (IM)

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

- Vía intradérmica (ID)

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

No inyectar en la región glútea.

No inyectar por vía intravascular.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Profilaxis pre-exposición

Hipersensibilidad al 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 cualquier antibiótico de la misma clase de una administración anterior o a cualquier vacuna que contenga los mismos componentes.

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

Profilaxis post-exposición

Dado el resultado siempre fatal de la infección de rabia declarada, no hay contraindicaciones para la vacunación posterior a la exposición.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Advertencias especiales

Como con cualquier vacuna, Verorab puede no proteger al 100% de los individuos vacunados.

Utilizar con precaución en personas con alergias conocidas a la polimixina B, a la estreptomicina, a la neomicina (presente en pequeñas cantidades en la vacuna) o a cualquier antibiótico de la misma clase.

Precauciones de empleo

Las recomendaciones de las pautas posológicas establecidas deben de seguirse escrupulosamente.

La necesidad de pruebas serológicas (para evaluar la seroconversión en individuos) debe determinarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Cuando la vacuna se administra en individuos con una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresora o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (incluyendo los corticosteroides), se deben realizar análisis de sangre de 2 a 4 semanas después de la vacunación para garantizar que se obtuvo una respuesta protectora de inmunización. En caso de vacunación posterior a la exposición, se debe administrar una pauta de vacunación completa. La inmunoglobulina antirrábica también debe administrarse concomitantemente con la vacuna en caso de cualquier exposición de categoría II o III (ver sección 4.2).

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

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico adecuado y la supervisión deben estar fácilmente disponibles en el caso raro de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna, particularmente en el caso de post-exposición en individuos que presentan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomicina, a la neomicina o a cualquier antibiótico de la misma clase.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, Verorab debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia o trastornos de la coagulación, ya que la inyección intramuscular puede inducir hemorragia en estos individuos.

Se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, que incluyen reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés después o incluso antes de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Esta puede ir acompañada por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante establecer procedimientos para evitar lesiones por pérdida de conocimiento.

Jeringas precargadas sin aguja fija

Los tapones en el extremo de las jeringas precargadas sin aguja fija contienen un derivado de látex de caucho natural (goma de látex) que puede causar reacciones alérgicas graves en personas sensibles al látex.

Verorab contiene fenilalanina, potasio y sodio

Verorab contiene 4,1 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml, lo que equivale a 0,068 microgramos/kg para una persona de 60 kg. La fenilalanina puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (PKU), un trastorno genético poco frecuente en el que la fenilalanina se acumula porque el cuerpo no puede eliminarla adecuadamente.

Verorab contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente «exento de potasio» y «exento de sodio».

Población pediátrica

El riesgo potencial de apnea con necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 h debe tenerse muy en cuenta a la hora de administrar las dosis primarias de vacunación en niños muy prematuros (nacidos con 28 semanas de gestación o menos) y particularmente en aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los tratamientos inmunosupresores, incluido el tratamiento sistémico con corticosteroides a largo plazo, pueden interferir con la producción de anticuerpos y causar fallo vacunal. Por lo tanto, es recomendable realizar una prueba serológica de 2 a 4 semanas después de la vacunación (ver sección 4.2).

Verorab puede administrarse concomitantemente con una vacuna antitifoidea polisacárida Vi durante la misma visita de vacunación, utilizando dos lugares de inyección diferentes.

Las inmunoglobulinas antirrábicas o cualquier otro producto y la vacuna antirrábica nunca deben combinarse en la misma jeringa ni inyectarse en el mismo lugar del cuerpo (ver sección 6.2).

Como la inmunoglobulina antirrábica interfiere con el desarrollo de la respuesta inmune a la vacuna, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales acerca de la administración de inmunoglobulina antirrábica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de uso de Verorab en mujeres embarazadas son limitados. No se han realizado estudios de desarrollo y toxicidad reproductiva en animales.

Profilaxis pre-exposición

Debido a la gravedad de la enfermedad, la vacunación se debe realizar en mujeres embarazadas solo si claramente es necesario y después de una evaluación de los beneficios y riesgos de acuerdo con el calendario de vacunación establecido.

Profilaxis post-exposición

Dada la gravedad de la enfermedad, la vacuna se puede administrar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Verorab se excreta en la leche materna. No se ha identificado ni se prevé ningún riesgo para los lactantes que reciben leche materna.

Verorab puede administrarse a mujeres en periodo de lactancia tras una evaluación de los riesgos y beneficios.

Fertilidad

Verorab no se ha evaluado en estudios de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se notificaron con frecuencia mareos después de la vacunación (ver sección 4.8). Puede afectar temporalmente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Más de 13.000 participantes del estudio, incluyendo aproximadamente 1.000 niños y adolescentes menores de 18 años recibieron al menos una dosis de Verorab en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve y aparecieron dentro de los 3 días posteriores a la vacunación. La mayoría de estas reacciones se resolvieron espontáneamente dentro de 1 a 3 días después del inicio.

Los efectos adversos más frecuentes en todos los grupos de edad (excepto en lactantes/niños pequeños menores de 24 meses) fueron cefalea, malestar general, mialgia y dolor en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, eritema e hinchazón) fueron más frecuentes después de una inyección ID que de una inyección IM. El dolor fue la reacción más común en el lugar de la inyección para ambas vías de administración.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se notificaron durante los estudios clínicos y la vigilancia poscomercialización en todo el mundo. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas los acontecimientos adversos se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia siguiendo la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- 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 de edad
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatía	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones alérgicas (p.ej. exantema, urticaria, prurito)	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas y angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Disminución del apetito	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo/vértigo	Poco frecuente	-
Irritabilidad (en lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Somnolencia (en lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente
Insomnio (en lactantes/niños pequeños)	-	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto		
Pérdida auditiva sbita que puede persistir	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	Raro	
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Poco frecuente	-
Dolor abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente

Diarrea	Poco frecuente	-
Vómitos	-	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Artralgia	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de inyección (vía IM)	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en el lugar de inyección (vía ID)	Muy frecuente	Muy frecuente
Eritema en el lugar de inyección (vía IM)	Frecuente	Frecuente
Eritema en el lugar de inyección (vía ID)	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito en el lugar de inyección (vía IM)	Frecuente	-
Prurito en el lugar de inyección (vía ID)	Frecuente	Poco frecuente
Hinchazón en el lugar de inyección (vía IM)	Frecuente	Frecuente
Hinchazón en el lugar de inyección (vía ID)	Frecuente	Muy frecuente
Induración en el lugar de inyección (vía IM)	Frecuente	-
Hematoma en el lugar de inyección (vía ID)	Poco frecuente	-
Malestar	Muy frecuente	Muy frecuente
Síntomas de tipo gripal	Frecuente	-
Fiebre	Frecuente	Frecuente
Astenia	Poco frecuente	-
Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente
Llanto inconsolable (en lactantes/niños pequeños)	-	Muy frecuente

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas frente a la rabia, código ATC: J07BG01.

Mecanismo de acción

La protección tras la vacunación se obtiene mediante la inducción de anticuerpos neutralizantes frente al virus de la rabia.

Se han realizado estudios clínicos para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna tanto en profilaxis pre-exposición como post-exposición. Se considera, según la OMS, que los títulos de anticuerpos neutralizantes frente al virus de la rabia $\geq 0,5$ UI / ml confieren protección.

Profilaxis pre-exposición

En los ensayos clínicos que evaluaron una pauta de 3 dosis (D0, D7, D28 [o D21]) tanto en adultos como en niños, todos los participantes del estudio alcanzaron una respuesta inmune adecuada con títulos de anticuerpos neutralizantes séricos frente al virus de la rabia $\geq 0,5$ UI/ml D14 después de la pauta completa de vacunación primaria.

Un seguimiento de 10 años en 49 pacientes, que recibieron una pauta de 3 dosis (D0, D7 y D28) seguida de una dosis de refuerzo después de 1 año, demostró una respuesta inmunitaria persistente con anticuerpos neutralizantes frente al virus de la rabia hasta 10 años en un 96,9% de los participantes del estudio vacunados.

La pauta de pre-exposición de una semana por vía IM (una dosis de 0,5 ml en D0 y una dosis de 0,5 ml en D7) se evaluó en un estudio (VAJ00001) en 75 participantes (incluidos 35 niños de 2 a 17 años).

En el D21, el 98,6% de los participantes del estudio alcanzaron títulos de anticuerpos séricos $\geq 0,5$ UI/ml.

Un año después, tras una PEP (profilaxis posterior a la exposición) simulada con dos dosis de 0,5 ml administradas con 3 días de separación (en D0 y D3) por vía IM, se demostró una respuesta anamnésica elevada y rápida en todos los participantes del estudio a partir del D7 (7 días después de la 1ª dosis de PEP).

En otros 5 estudios adicionales realizados con Verorab en un total de 392 participantes en el contexto de una evaluación de la pauta de 3 dosis (en D0, D7, D21 o D28) por vía IM, todos los participantes del estudio alcanzaron títulos de anticuerpos séricos $\geq 0,5$ UI/ml, en D21 o D28, después de las 2 dosis (en D0 y D7), justo antes de la administración de la tercera dosis.

La pauta de pre-exposición de una semana por vía intradérmica (dos dosis de 0,1 ml en D0 y dos dosis de 0,1 ml en D7) se evaluó en un estudio en 75 participantes (incluidos 36 niños de 2 a 17 años).

En el D21, el 97,2% de los participantes del estudio alcanzaron títulos de anticuerpos séricos $\geq 0,5$ UI/mL.

Un año después, tras una PEP simulada con dos dosis de 0,1 ml administradas con 3 días de separación (en D0 y D3) por vía ID, se demostró una respuesta anamnésica alta y rápida en todos los participantes del estudio a partir del D7, excepto en un participante del estudio que permaneció seronegativo en todos los puntos temporales a pesar de completar todas las vacunaciones del estudio.

En otro estudio adicional realizado en 430 participantes que recibieron una dosis de 0,1 ml de Verorab en D0 y una dosis de 0,1 ml en D7 por vía ID, el 99,1% de los participantes del estudio alcanzaron títulos de anticuerpos séricos $\geq 0,5$ UI/ml en D21.

Profilaxis post-exposición

En los ensayos clínicos que evaluaron la pauta de vacunación según Essen de 5 dosis intramusculares (D0, D3, D7, D14 y D28) y la pauta de vacunación según Zagreb de 4 dosis intramusculares (2 dosis en D0, luego 1 dosis en D7 y 1 dosis en D21) tanto en adultos como en niños, Verorab alcanzó títulos de anticuerpos neutralizantes adecuados ($\geq 0,5$ UI / ml) en casi todos los participantes del estudio vacunados el D14 y en todos los participantes del estudio el D28.

Durante un estudio de fase 3 que incluyó a 600 participantes expuestos de edades comprendidas entre 11 meses y 50 años, se probaron 2 pautas posológicas por vía intradérmica de profilaxis posterior a la exposición (PEP): 1 pauta de 4 dosis con distintos lugares de inyección en el cuerpo en 1 semana (4 dosis en D0, 4 dosis en D3 y 4 dosis en D7) con o sin inmunoglobulina antirrábica equina (IGAE) en D0, y la

pauta de vacunación de la Nueva Cruz Roja de Tailandia (2 dosis en D0, 2 dosis en D3, 2 dosis en D7 y 2 dosis en D28) con inmunoglobulina antirrábica equina (IGAE) en D0. La pauta de vacunación del Instituto Pasteur de Camboya (IPC) (2 dosis en D0, D3 y D7) también se incluyó en la pauta de la Nueva Cruz Roja de Tailandia hasta el D28. Casi todos los participantes del estudio vacunados (98,8%) alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de la rabia $\geq 0,5$ UI/ml el D14. No se ha realizado una comparación directa de la inmunogenicidad tras la administración ID comparada con la administración IM. Cinco años más tarde y antes de que se recibiera la PEP simulada, el nivel protector de anticuerpos neutralizantes de la rabia se mantuvo en más del 84% de los participantes del estudio que recibieron una pauta de vacunación de 4 dosis en distintos lugares de inyección en el cuerpo en 1 semana con o sin IGAE, y en el 64,1% (IC 95%: 55,1; 72,3) de individuos que recibieron la pauta de vacunación de la Nueva Cruz Roja de Tailandia con IGAE. Once días después de la PEP simulada con una pauta ID de 4 dosis realizada en una visita, todos los individuos vacunados alcanzaron títulos de anticuerpos neutralizantes de la rabia $\geq 0,5$ UI / ml el D14 (media geométrica de los títulos de anticuerpos [GMT] entre 138 y 193 UI/ml).

La administración de inmunoglobulina antirrábica humana (IGAH) o inmunoglobulina antirrábica equina (IGAE) concomitantemente con la vacuna antirrábica puede causar títulos de anticuerpos neutralizantes medios ligeramente inferiores debido a la interferencia inmune.

La eficacia de Verorab se evaluó en 44 participantes adultos mordidos por animales con rabia en un ensayo clínico de fase 4. Los participantes del estudio recibieron la vacuna de acuerdo con la pauta de 5 dosis de Essen (D0, D3, D7, D14 y D28 por vía IM) e inmunoglobulina, si procedía. Todos los participantes del estudio estaban vivos 3 años después de la profilaxis posterior a la exposición.

Población pediátrica

No hay diferencias clínicamente significativas en la inmunogenicidad de la vacuna en la población pediátrica en comparación con los adultos.

En el estudio (VAJ00001) que evaluó la pauta de pre-exposición de una semana por vía intradérmica (dos dosis de 0,1 ml de Verorab en el D0 y dos dosis de 0,1 ml en el D7) o por vía IM (una dosis de 0,5 ml de Verorab en el D0 y una dosis de 0,5 ml en el D7) en 71 niños de 2 a 17 años de edad, todos los niños alcanzaron títulos de anticuerpos séricos $\geq 0,5$ UI/mL en el D21.

Un año después, tras una PEP simulada con dos dosis inyectadas con 3 días de separación (en D0 y D3) por vía IM o ID, se demostró una respuesta anamnésica alta y rápida en todos los participantes del estudio a partir del D7.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en animales, incluyendo estudios de dosis única y de dosis repetida no revelaron ningún efecto tóxico inesperado ni toxicidad en órganos diana.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo*

- Maltosa.
- Solución de albúmina humana al 20%.
- Medio Basal Eagle: mezcla de sales minerales (incluyendo potasio), vitaminas, dextrosa y aminoácidos (incluyendo L-fenilalanina).
- Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.
- Agua para preparaciones inyectables.

* Composición del polvo antes de la etapa de liofilización

Disolvente

- Cloruro de sodio.
- Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

4 años

Después de primera apertura/reconstitución:

Para la administración vía intramuscular: el producto se debe utilizar inmediatamente.

Para la administración vía intradérmica, se demostró que la estabilidad fisicoquímica después de la reconstitución duraba 6 horas a 25 ° C protegida de la luz. Desde una perspectiva microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de uso no inmediato, la duración y las condiciones de almacenamiento y uso (ver sección 6.6) son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Conservar el vial en el embalaje exterior, protegido de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial con polvo (vidrio tipo I) con un tapón (clorobutilo) y una tapa + 0,5 ml de jeringa precargada de disolvente (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (clorobutilo o bromobutilo) y una aguja fija con un protector de aguja. Caja de 1 o 10. Vial con polvo (vidrio tipo I) con un tapón (clorobutilo) y una tapa + 0,5 ml de jeringa precargada de disolvente (vidrio tipo I) sin aguja, con tapón del émbolo (clorobutilo o bromobutilo) y un tapón en el extremo (elastómero: caucho estireno butadieno). Caja de 1 o 10.

Los tapones en el extremo de las jeringas precargadas sin aguja fija contienen un derivado de látex de caucho natural (goma de látex).

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de manejo:

- Retire la tapa del vial de polvo liofilizado.
- Atornille el émbolo en la jeringa, si se proporciona por separado.
- Para jeringas sin aguja: Conecte la aguja de reconstitución a la jeringa
- Inyecte 0,5 ml de disolvente en el vial de polvo liofilizado.
- Agitar suavemente el vial hasta obtener una suspensión homogénea del polvo.
- La vacuna reconstituida debe ser límpida, homogénea y libre de partículas.
 - Para jeringas con aguja fija
 - Retire y deseche la jeringa que se utilizó para la reconstitución de la vacuna.
 - Utilice una jeringa nueva con una aguja nueva para extraer la vacuna reconstituida.
 - Para jeringas sin aguja

- Extraer la suspensión utilizando una jeringa
- Reemplace la aguja utilizada para retirar la vacuna con una aguja nueva para inyección intramuscular o intradérmica.
- La longitud de la aguja utilizada para la administración de la vacuna se debe adaptar al paciente.

Si Verorab se administra por vía intramuscular, la vacuna se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución.

Si Verorab se administra por vía intradérmica, la vacuna se puede utilizar hasta 6 horas después de la reconstitución con la condición de que se conserve a una temperatura no superior a 25 °C y protegida de la luz. Después de la reconstitución con 0,5 ml de disolvente, utilizando técnicas asépticas, se debe tomar cada dosis de 0,1 ml del vial. El resto puede ser utilizado para otro paciente. Antes de cada extracción, agitar suavemente el vial para obtener una suspensión homogénea. Se debe usar una aguja estéril nueva y una jeringa estéril nueva para extraer y administrar cada dosis de vacuna a cada paciente para evitar la infección cruzada. La vacuna reconstituida no utilizada se debe desechar después de 6 horas.

El medicamento no utilizado y los materiales que han estado en contacto con él deben de ser eliminados de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88990

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>