



Informe Público de Evaluación

HYPERRAB 300 UI/ML SOLUCION INYECTABLE

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

HYPERRAB 300 UI/ML SOLUCION INYECTABLE

Principio Activo

INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRABICA

Titular de la autorización de comercialización

INSTITUTO GRIFOLS S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

09/09/2024

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA INTRAMUSCULAR

Condiciones de dispensación

USO HOSPITALARIO

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable, de acuerdo con la base legal sobre "medicamento de uso bien establecido", según el artículo 10 bis de la directiva 2001/83/CE. El expediente de registro es el mismo que el del producto autorizado por la FDA en Estados Unidos, aunque ajustado a las directrices y normativa de la UE.

El producto Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable ha demostrado una calidad farmacéutica adecuada y su perfil de eficacia y seguridad se considera ampliamente establecido.

Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable tiene como principio activo inmunoglobulina humana antirrábica. Este medicamento está indicado para la profilaxis post-exposición de infección por rabia en sujetos después de la exposición a rasguños, mordeduras u otras lesiones, incluida la contaminación de la membrana mucosa con tejido infeccioso, o con saliva, causada por un animal sospechoso de tener el virus de la rabia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable contiene inmunoglobulina humana antirrábica como sustancia activa.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

El producto terminado es una solución inyectable para administración por vía intramuscular. Contiene 300 UI/ml de inmunoglobulina humana antirrábica. Se presenta en formato de 300 UI / 1 ml, 900 UI / 3 ml y 1500 UI / 5 ml. Está compuesto por inmunoglobulina humana antirrábica como principio activo y glicina y agua para preparaciones inyectables como excipientes.

El proceso de fabricación de Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable se basa en el fraccionamiento y purificación de plasma humano con alto título de anticuerpos frente a la rabia. El proceso de fabricación incluye etapas capaces de eliminar/inactivar virus de forma eficaz.

La compañía aporta certificados de Plasma Master File, certificados de análisis y la información necesaria en el expediente del medicamento.

Las especificaciones que se han establecido para el medicamento se consideran adecuadas.

El medicamento Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable se acondiciona en viales de 1, 3 y 5 ml. Son viales de vidrio transparente con un tapón de clorobutilo, una cápsula de aluminio, una tapa de plástico y un precinto de seguridad que garantizan la integridad del envase. El envase y sistema de cierre se han descrito adecuadamente y se ha declarado su cumplimiento con la Farmacopea Europea.

El período de validez es de 3 años conservado refrigerado y protegido de la luz. No debe congelarse. Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Hyperrab se puede conservar a temperaturas que no excedan los 25 °C durante un máximo de 6 meses en cualquier momento antes de la fecha de caducidad.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de Hyperrab son conocidas. Como Hyperrab es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no presenta nuevos estudios de farmacología, la eficacia del medicamento se basa en la experiencia clínica previa. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios de farmacología no clínicos adicionales.

Se han llevado a cabo un estudio de farmacocinética en conejos y dos estudios de toxicología general a dosis única por vía intramuscular, uno en conejos y otro en monos. Los resultados de estos estudios no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

No se han realizado estudios de reprotoxicidad, carcinogenicidad ni genotoxicidad, lo cual se considera adecuado según las características del producto y de acuerdo con las directrices aplicables.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Debido a la naturaleza del producto no se espera que presente riesgo medioambiental. Por tanto, no son necesarios estudios de evaluación del riesgo medioambiental.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Esta solicitud de registro se realiza porque es de interés público tener autorizado en España un medicamento para la profilaxis post-exposición de la rabia.

Se solicita por procedimiento nacional y de acuerdo con la base legal sobre "medicamento de uso bien establecido", según el artículo 10 bis de la directiva 2001/83/CE. El expediente de registro es el mismo que el del producto autorizado por la FDA en Estados Unidos, aunque ajustado a las directrices y normativa de la UE.

En el expediente se incluye la documentación clínica de los estudios realizados para Estados Unidos, así como una revisión bibliográfica del principio activo que apoya su uso sistemático para la indicación propuesta.

4.2. Farmacocinética y Farmacodinamia

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de la inmunoglobulina humana antirrábica no son necesarios puesto que estos estudios se han realizado ya para la inmunoglobulina humana normal IGIV-C (Gamunex-C®), cuyo proceso de fabricación es el mismo que se utiliza para fabricar la inmunoglobulina humana antirrábica y por tanto no se esperan diferencias en la farmacocinética o farmacodinamia del producto.

4.3. Estudios Clínicos

Estudio GTI1301 utilizando inmunoglobulina humana antirrábica fabricada mediante el nuevo proceso de fabricación (RIG-C) para evaluar la seguridad, tolerabilidad y los títulos de anticuerpos contra el virus de la rabia de RIG-C.

4.4. Diseño del estudio

Estudio abierto de un solo brazo para evaluar la seguridad y los títulos de anticuerpos específicos para el virus de la rabia en sujetos sanos después de recibir una dosis única de inmunoglobulina antirrábica administrada por vía intramuscular.

4.5. Formulación del test

El producto de prueba fue una dosis de 20 UI/kg de RIG-C, administrada por inyección intramuscular.

4.6. Número de voluntarios

Un total de 12 sujetos fueron inscritos en el estudio y completaron el estudio que se realizó en un solo centro en los EE. UU.

4.7. Resultados de eficacia

Se utilizó la prueba rápida de inhibición de foco fluorescente para medir los títulos de anticuerpos específicos para el virus de la rabia. Se evaluaron los títulos de anticuerpos contra el virus de la rabia (UI/ml) y el número de sujetos con un título de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia $\geq 1:5$ (utilizando un criterio de valoración de neutralización del 50%). Los datos del título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia se informaron como recíprocos, por ejemplo, 5 para 1:5.

Después de una dosis IM única de RIG-C, todos los sujetos lograron un título recíproco de anticuerpos contra el virus de la rabia > 5 a partir del día 2, que se mantuvo hasta el día 21.

El título recíproco medio máximo, 12,1, se produjo en el día 4. Los títulos recíprocos disminuyeron ligeramente después del día 4, pero seguían estando por encima de 10 en el día 21.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Summary of Reciprocal of Rabies Virus Antibody Titers

Statistic	Screening	Day 0 Predose	Day 0 Hour 1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10	Day 14	Day 18	Day 21	Any Visit
N	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12
N [†]	0	2	2	11	12	12	11	12	12	12	12	12	12
% [†]	0	17	17	92	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Mean	2.1	2.7	3.0	10.3	11.5	12.1	11.5	11.6	10.8	10.8	10.8	10.8	10.6
SD	0.29	1.56	2.37	3.39	2.58	1.98	1.37	2.02	0.72	0.62	0.58	0.67	
Minimum	2	2	2	4	8	10	10	10	10	9	10	9	
Maximum	3	6	9	19	19	17	15	16	12	11	12	11	
Median	2.0	2.0	2.0	10.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	
Geom.	2.1	2.4	2.5	9.7	11.3	12.0	11.5	11.4	10.8	10.7	10.8	10.6	
Mean													
Geom. SD	0.24	1.03	1.36	3.41	2.20	1.79	1.32	1.83	0.71	0.66	0.58	0.70	

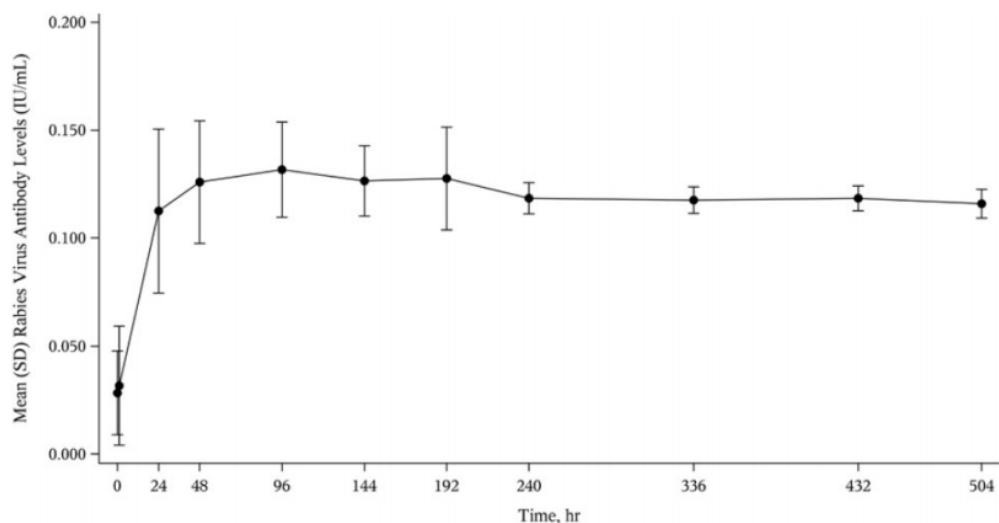
Evaluable population is defined as all subjects who had negative rabies titers at screening and who had at least one valid sample for rabies specific antibody titer after the Study Day 2 clinic visit.

[†]Number (N) and percentage (%) of subjects with an antibody titer $\geq 1:5$.

Los valores de los títulos de anticuerpos del virus de la rabia también se convirtieron en niveles de anticuerpos del virus de la rabia expresados en UI/ml. El título de neutralización del punto final se transformó en UI/ml mediante la calibración en la misma ejecución del ensayo con la inmunoglobulina antirrábica estándar de Estados Unidos lote R-3, 59 UI.

Después de la administración de RIG-C, la actividad de los anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia aumentó una mediana de 6,5 veces. A partir del día 4, todos los niveles fueron superiores a 0,10 UI/ml.

La media de los niveles de anticuerpos contra el virus de la rabia en función del tiempo se presenta en la siguiente figura:



4.8. Resultados de seguridad

La población para el estudio de seguridad consistió en todos los sujetos que recibieron cualquier cantidad de RIG-C, a los que se les hizo un seguimiento durante 21 días. Se evaluaron efectos adversos, reacciones adversas a medicamentos, efectos adversos graves, además de parámetros de laboratorio y signos vitales.

En total, 6 (50 %) sujetos de este estudio experimentaron 15 efectos adversos, la mayoría de gravedad leve, que ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la administración y se resolvieron sin secuelas. En conclusión, RIG-C fue bien tolerado y no hubo hallazgos inesperados de seguridad.

4.9. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

Después de una dosis única de 20 UI/kg de inmunoglobulina humana antirrábica en sujetos sanos, los títulos de anticuerpos recíprocos contra el virus de la rabia aumentaron rápidamente el día 1 (media de 10,3) y los títulos medios máximos se produjeron en el día 4 (media de 12,1). Los títulos recíprocos de anticuerpos contra el virus de la rabia disminuyeron ligeramente después del día 4, pero se mantuvieron por encima de 10 durante todo el período de observación del día 21.

Los resultados indican que la inmunoglobulina humana antirrábica RIG-C debería proporcionar protección pasiva segura a las personas expuestas al virus de la rabia durante el intervalo de tiempo anterior a la producción de anticuerpos protectores inducidos por la vacuna nativa (*in vivo*).

El medicamento fue bien tolerado en el estudio.

4.10. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

El producto Hyperrab 300 UI/ml solución inyectable ha demostrado una calidad farmacéutica adecuada y su perfil de eficacia y seguridad se considera ampliamente establecido. En conclusión, la relación beneficio/riesgo se considera positiva.