FICHA TÉCNICA
VERORAB

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

VERORAB®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vacuna antirrábica para uso humano preparada en cultivos de tejidos

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FÓRMULA

El frasco ámpula con liofilizado contiene
Virus de la rabia [1], cepa WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivado) ……. ≥ 2.500 UI [2]
Excipientes cbp…….. 0.5 mL

La jeringa prellenada o ampolleta con diluyente contiene:
Solución de Cloruro de Sodio al 0.4%…….. 0.5 mL

[1] Producido en células Vero.
[2] Cantidad medida según la prueba NIH con respecto a la escala internacional.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado y diluyente para suspensión inyectable.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1. 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 presentan 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.

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

52. POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología
Una dosis consiste en la administración de 0.5 mL de vacuna por vía intramuscular.
VERORAB® puede administrarse a niños y adultos utilizando la misma posología.

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

Vacunación de pre-exposición

En primovacunación, 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 administrase como inyección de refuerzo después de la primovacunación 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
CONTINUO	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.	Primovacunación. Serología cada 6 meses Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
FRECUENTE	Exposición habitualmente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de diagnóstico. Veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Serología cada 2 años. Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
POCO FRECUENTE	Exposición frecuentemente episódica. Contaminación por: contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de poca endemia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Refuerzos ulteriores cada 5 años.
		Viajeros que pasen temporadas en zonas endémicas. Estudiantes de medicina veterinaria.	

*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.

FICHA TÉCNICA
VERORAB

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 la 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 en piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Grave	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica

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.	Ingreso 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)]	Ingreso al centro antirrábico para su 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, 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 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.

<u>Vacunación de sujetos no inmunizados</u> (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.

- 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 prospecto de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas. De ser posible, se inyectará la vacuna en un sitio anatómico contralateral al lugar 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.

<u>Vacunación de sujetos ya inmunizados</u> (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, con 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).

Modo y vía de administración.
La vacuna se administra por vía intramuscular, generalmente en la región anterolateral del músculo 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.

5.3. CONTRAINDICACIONES

Este medicamento NO SE DEBE UTILIZAR en los casos siguientes:

Vacunación de pre-exposición
Hipersensibilidad conocida al principio activo, a uno de los excipientes, a la polimixina B, a la estreptomicina, 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.

5.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Advertencias
Como con todas las vacunas VERORAB® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.
Usar con prudencia en las personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomicina, a la neomicina (presente 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 penetra 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 estreptomicina, 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 primovacunación en los muy prematuros (nacidos ≤ 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.

5.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los corticoides y los tratamientos inmunosupresores pueden interferir la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto.

Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar.

De ser posible, se debe administrar la vacuna en un sitio anatómico contralateral al lugar de administración de las inmunoglobulinas.

5.6. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han informado casos de sobredosis.

5.7. RESTRICCIONES DE USO 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.

5.8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS

N/A

5.9. REACCIONES SECUNDARIAS Y 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: ≥ 1/10
- Frecuentes: ≥ 1/100 y < 1/10
- Poco frecuentes: ≥ 1/1 000 y < 1/100
- Raras: ≥ 1/10 000 y < 1/1 000
- Muy raras: < 1/10 000 incluyendo los casos aislados

<u>Experiencia adquirida durante los ensayos clínicos.</u>

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 súbita*.
*Que puede ser persistente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

Trastornos gastrointestinales
Vómitos.

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Comisión Federal Para protección contra Riesgos Sanitarios, al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antirrábicas - Código ATC: J07B G

Pre-exposición
Se alcanza un índice sérico de anticuerpos ≥ 0.5 UI/mL (que la OMS considera como protector) después de la inyección de 3 dosis en los días D0, D7 y D28 (ó 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.

Propiedades farmacocinéticas
No se ha realizado ningún estudio farmacocinético.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1. LISTA DE ADITIVOS

N/A

7.2. INCOMPATIBILIDADES

N/A

7.3. PLAZO DE CADUCIDAD

36 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

7.4. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAJE

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C
No se congele.
Protéjase de la luz. Conservar en el empaque original.
Consérvese en la caja bien cerrada.

7.5. PRESENTACIÓN

Caja de cartón con 1 o 10 frascos ámpula etiquetados con liofilizado con vacuna antirrábica inactivada (≥2.5 UI) y 1 o 10 jeringas prellenadas o ampolletas con 0.5 mL de diluyente e instructivo anexo.

7.6. LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUCIÓN

Agítese antes de usarse.
Hecha la mezcla adminístrese de inmediato.
Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si el cierre ha sido violado.
Deséchese inmediatamente después de su uso.
No se administre en la región del glúteo ni por vía intravascular.
No se administre en casos de hipersensibilidad conocida a algún componente de la vacuna, a la polimixina B, a la estreptomicina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.
Atención fenilcetonúricos, este producto contiene fenilalanina.
Debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación.
En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación.
En caso de administrar dosis de primovacunación en muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) debe tenerse en cuenta riesgo potencial de apnea y vigilancia respiratoria durante 48-72 horas.
La vacuna no debe ser utilizada si ha sido expuesta a temperaturas de congelación.
No debe ser utilizada después de su fecha de caducidad.
No se deje al alcance ni a la vista de los niños.
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.
Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

8. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL TITULAR DEL REGISTRO

Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V.
Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial
Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México

9. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL FABRICANTE DEL MEDICAMENTO

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville, Val-de-Reuil, 27100, Francia.

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux, Marcy l´Etoile, 69280, Francia.

10. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL ACONDICIONADOR

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville, Val-de-Reuil, 27100, Francia.

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux, Marcy l´Etoile, 69280, Francia.

11. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL DISTRIBUIDOR

Pharma Frigo, S.A. de C.V.
Calle 5 No. 16, Alce Blanco, C.P. 53370, Naucalpan de Juárez, México.

Sanofi Aventis Winthrop S.A. de C.V.
Acueducto del Alto Lerma No. 2, Local A, Zona Industrial de Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México, México.

12. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 337M93 SSA IV

13. FECHA DE VIGENCIA

19 de febrero de 2021

14. FECHA DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

15 de julio de 2020

14.1. NÚMERO DE TRÁMITE ASOCIADO A DICHA ACTUALIZACIÓN

193300415C180