



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

5674

BUENOS AIRES,

07 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004348-14-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

5. Que por las presentes actuaciones la firma GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita autorización de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada HAVRIX 1440 EI.U.ADULTOS, HAVRIX 720 EI.U. PEDIATRICO/ VACUNA INACTIVADA ANTI-HEPATITIS A, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 44035.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones a los prospectos y rótulos aprobados.

Que a fojas 61-63 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

9



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 5674

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA S.A. los textos de los proyectos de prospectos obrantes a fojas: 21 a 38 para la especialidad medicinal HAVRIX 1440 EI.U.ADULTOS, HAVRIX 720 EI.U. PEDIATRICO, anulando los anteriores y desglosando los de fojas 21 a 26.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44035, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004348-14-9

DISPOSICIÓN N°

5674

Dr. OTTO A. -ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

5674



Handwritten signature

HAVRIX® 1440 E.I.U. Adultos
HAVRIX® 720 E.I.U. Pediátrico
Vacuna inactivada anti-Hepatitis A
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Belga

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de 1,0 ml de la suspensión inyectable de **HAVRIX® 1440 E.I.U. Adultos** contiene:
Antígeno HAV 1440 E.I.U.; Aluminio (como Hidróxido de aluminio) 0,50 mg; Polisorbato 20 0,05 mg;
Suplemento aminoácido 3,00 mg; Fosfato disódico 1,15 mg; Fosfato monopotásico 0,20 mg;
Cloruro de sodio 9,00 mg; Cloruro de potasio máx. 0,23 mg; Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.

Cada dosis de 0,5 ml de la suspensión inyectable de **HAVRIX® 720 E.I.U. Pediátrico** contiene:
Antígeno HAV 720 E.I.U.; Aluminio (como Hidróxido de aluminio) 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg;
Suplemento aminoácido 1,50 mg; Fosfato disódico 0,575 mg; Fosfato monopotásico 0,10 mg;
Cloruro de sodio 4,50 mg; Cloruro de potasio máx. 0,115 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,50 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna anti-Hepatitis A (Código ATC: J07BC02).

INDICACIONES Y USO:

HAVRIX® está indicada para la inmunización activa de personas de edad ≥ 1 año contra la enfermedad causada por el virus de la hepatitis A (HAV).

HAVRIX® no previene la hepatitis causada por otros agentes como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis E u otros agentes patógenos de los cuales se sabe que infectan el hígado.

En áreas de prevalencia baja a intermedia de hepatitis A, la inmunización con **HAVRIX®** está indicada para aquellas personas que se hallan o hallarán expuestos a un mayor riesgo de infección por HAV como:

Viajeros: Personas que viajan a áreas de mayor endemia de hepatitis A. Estas áreas incluyen: África, Asia, la cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, América Central y Sudamérica.

Personal Militar: El personal militar que viaja a áreas de alta endemia o donde la higiene es pobre, tiene un mayor riesgo de infección de HAV. La inmunización activa se indica en estos individuos.

Personas para quienes la hepatitis A es un riesgo ocupacional o para quienes existe un riesgo mayor de transmisión: Estos incluyen empleados de centros de cuidado de día, personal de enfermería, personal médico y paramédico en hospitales e instituciones, especialmente en unidades pediátricas y de gastroenterología, trabajadores en contacto con aguas residuales, manipuladores de alimentos, entre otros.

Personas con riesgo elevado debido a su comportamiento sexual: Homosexuales, personas con múltiples parejas sexuales.

Hemofílicos.

Personas que utilizan drogas ilícitas inyectables.

Handwritten signature
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

5674



Contacto con individuos infectados: Debido a que la transmisión del virus en personas infectadas puede ocurrir durante un período prolongado, se recomienda la inmunización activa de personas con un contacto cercano.

Personas que requieren protección como parte del control de un brote de hepatitis A o debido a la elevada morbilidad regional.

Los grupos de poblaciones específicas que se sabe poseen una mayor incidencia de hepatitis A: Por ejemplo Indios Americanos, Esquimales, epidemias de HAV reconocidas en toda la comunidad.

Sujetos que padecen enfermedad hepática crónica o quienes tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad hepática crónica (por ejemplo: Portadores crónicos de hepatitis B y hepatitis C y personas alcohólicas). La hepatitis A tiende a comprometer el resultado de la enfermedad hepática crónica.

En áreas de media a alta prevalencia de hepatitis A (por ejemplo: África, Asia, la cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, América Central y Sudamérica) los individuos susceptibles deben ser considerados para su inmunización activa.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Efectos farmacodinámicos:

HAVRIX[®] confiere inmunidad contra HAV por estimulación de la respuesta inmune específica evidenciada por la inducción de anticuerpos contra HAV.

En estudios clínicos, 99% de los vacunados seroconvirtieron 30 días después de la primer dosis. En un subconjunto de estudios clínicos donde se estudió la cinética de la respuesta inmune, se demostró una seroconversión temprana y rápida luego de la administración de una dosis simple de **HAVRIX[®]** en 79% de los vacunados al día 13; 86,3% al día 15; 95,2% al día 17 y 100% al día 19, lo cual es menor que el promedio del período de incubación de la hepatitis A (4 semanas) (ver también **Información preclínica**).

La eficacia de **HAVRIX[®]** se evaluó en brotes epidémicos en diferentes comunidades (Alaska, Eslovaquia, Estados Unidos, Inglaterra, Israel e Italia). Estos estudios demostraron que **HAVRIX[®]** condujo a la finalización de los brotes. Una cobertura de la vacuna del 80% provocó la finalización de los brotes en un período de 4 a 8 semanas.

Para asegurar protección a largo plazo, la dosis de refuerzo debería ser administrada dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la vacunación primaria con **HAVRIX[®] 1440 EI.U. Adultos** o **HAVRIX[®] 720 EI.U. Pediátrico**. En estudios clínicos, virtualmente, todos los vacunados resultaron seropositivos un mes después de la dosis de refuerzo.

Sin embargo, si la dosis de refuerzo no ha sido administrada dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la vacunación primaria, el refuerzo puede ser administrado hasta 5 años luego de la primera dosis. En un estudio comparativo, la dosis de refuerzo se administró 5 años después de la primera dosis, induciendo niveles de anticuerpos similares a los obtenidos con un refuerzo administrado entre los 6 y 12 meses posteriores a la vacunación primaria.

Se ha evaluado la persistencia a largo plazo de los títulos de anticuerpos de hepatitis A luego de 2 dosis de **HAVRIX[®]** administradas con 6 a 12 meses de diferencia.

Los datos disponibles luego de 17 años permiten la predicción de que al menos 95% y 90% de los sujetos permanecerán seropositivos (>15 mUI/ml) 30 y 40 años luego de la vacunación, respectivamente (ver **Tabla 1**).

Tabla 1: Proporción prevista con nivel anti-HAV ≥ 15 mUI/ml e intervalos de confianza del 95% para estudios HAV-112 y HAV-123.



Año	≥15 mUI/ml	IC 95%	
		LL	UL
Predicciones para HAV-112			
25	97,69%	94,22%	100%
30	96,53%	92,49%	99,42%
35	94,22%	89,02%	98,93%
40	92,49%	86,11%	97,84%
Predicciones para HAV-123			
25	97,22%	93,52%	100%
30	95,37%	88,89%	99,07%
35	92,59%	86,09%	97,22%
40	90,74%	82,38%	95,37%

LL: Límite inferior; UL: Límite superior

Los datos actuales no sustentan la necesidad de una tercera dosis de vacunación (refuerzo) entre los sujetos inmunocompetentes luego de un ciclo de vacunación de 2 dosis.

Información preclínica

Toxicología animal y/o farmacología

Se realizaron estudios de seguridad apropiados.

En un experimento en 8 primates, los animales fueron expuestos a una cepa heterogénea de hepatitis A y vacunados 2 días después de la exposición. Esta vacunación post-exposición protegió a todos los animales.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

Posología

Vacunación primaria

Adultos y adolescentes a partir de los 19 años de edad:

- Inmunización primaria: una dosis de HAVRIX® 1440 EI.U. Adultos.

Niños y adolescentes a partir de 1 año hasta los 18 años de edad:

- Inmunización primaria: Una dosis de HAVRIX® 720 EI.U. Pediátrico.

Vacunación de refuerzo

Luego de la vacunación primaria tanto con HAVRIX® 1440 EI.U. Adultos como con HAVRIX® 720 EI.U. Pediátrico, se recomienda una dosis de refuerzo para asegurar un período de protección mayor. Este refuerzo debería ser administrado en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferentemente entre los 6 y 12 meses posteriores a la vacunación primaria (Ver **Efectos farmacodinámicos**).

Método de administración:

HAVRIX® debe administrarse por inyección **intramuscular**. En adultos y niños, la inyección debe aplicarse en la región deltoidea, y en la cara anterolateral del muslo en niños pequeños.

HAVRIX® no debe administrarse en la región glútea.

5674



La vacuna no debe ser administrada por vía intradérmica o subcutánea, ya que puede resultar en una respuesta de anticuerpos anti-HAV menor que la óptima.

HAVRIX® bajo ninguna circunstancia debe ser administrada por vía intravascular.

HAVRIX® debe ser administrado con precaución en personas con trombocitopenia o trastornos de la sangre debido a que puede ocurrir hemorragia luego de la administración intramuscular en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES:

HAVRIX® está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, o en aquellos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad luego de la administración previa con **HAVRIX®**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Raramente se han registrado reacciones anafilácticas/anafilactoides tras el uso comercial de la vacuna en otros países. Los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad tras una inyección de **HAVRIX®** no deberán recibir otras inyecciones de **HAVRIX®**. (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

La hepatitis A posee un período de incubación relativamente largo (15 a 50 días). La vacuna contra la hepatitis A puede no prevenir la infección por hepatitis A en individuos que presenten una infección por hepatitis A no identificada en el momento de la vacunación. Adicionalmente, puede no prevenir la infección en individuos que no desarrollen títulos protectores de anticuerpos (si bien el título mínimo necesario para conferir protección no ha sido determinado).

Como con cualquier vacuna, la administración de **HAVRIX®** debe postergarse personas con cualquier enfermedad febril. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que las personas puedan estar en período de incubación de la infección por hepatitis A al momento de la vacunación. Se desconoce si **HAVRIX®** prevendrá la hepatitis A en esos casos.

En pacientes hemodializados y en personas con el sistema inmune disminuido, puede no obtenerse un adecuado título de anticuerpos HAV tras la administración de **HAVRIX®**, por lo que requerirán dosis adicionales de la vacuna.

Como todas las vacunas inyectables, debe disponerse de tratamiento médico adecuado y supervisión disponible en caso de ocurrir eventos anafilácticos raros, luego de la administración de la vacuna.

Puede ocurrir síncope (desmayo) luego, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la aplicación de una inyección. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar el daño causado por el desmayo.

HAVRIX® puede ser administrada a personas que estén infectadas en VIH.

No es una contraindicación la seropositividad contra la hepatitis A.

INTERACCIONES:


Debido a que **HAVRIX®** es una vacuna inactivada, es poco probable que su uso concomitante con otras vacunas inactivadas, pueda interferir con la respuesta inmune.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no impacta en el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considera necesaria la administración concomitante de otras vacunas o de inmunoglobulina, los productos deben administrarse con diferentes jeringas y agujas en diferentes sitios de inyección.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Carrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



5674

No se dispone de datos adecuados en humanos del uso durante el embarazo y no se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con **HAVRIX[®]**. Sin embargo, como todas las vacunas virales inactivadas, los riesgos para el feto son considerados insignificantes. **HAVRIX[®]** debe administrarse a una mujer embarazada sólo de ser claramente necesario.

Lactancia:

No se dispone de datos adecuados en humanos del uso durante la lactancia y no se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con **HAVRIX[®]**. Aunque el riesgo puede ser considerado insignificante, **HAVRIX[®]** debe administrarse durante la lactancia sólo de ser claramente necesario.

REACCIONES ADVERSAS:

El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en la información de más de 5.300 sujetos.

Las frecuencias por dosis están definidas como sigue:

- Muy comunes: $\geq 10\%$.
- Comunes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$.
- Poco comunes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$.
- Raramente: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$.
- Muy raramente: $< 0,01\%$.

Estudios clínicos:

Infecciones e infestaciones:

Poco comunes: Infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis.

Trastornos nutricionales y del metabolismo:

Comunes: Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: Irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso:

- Muy comunes: Cefalea.
- Comunes: Somnolencia.
- Poco comunes: Mareos.
- Raramente: Hipoestesia, parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Síntomas gastrointestinales (tales como: Diarrea, náuseas, vómitos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

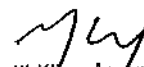
- Poco comunes: Rash.
- Raramente: Prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

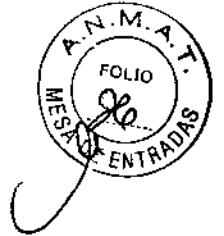
Poco comunes: Mialgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

- Muy comunes: Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga.
- Comunes: Hinchazón, malestar, fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), reacciones en el sitio de inyección (tal como: Endurecimiento).
- Poco comunes: Enfermedad similar gripe.
- Raramente: Resfriado común.


GlaxoSmithKline Argentina-S.A.
María Victoria Farrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

5674



Vigilancia post-comercialización:

Trastornos del sistema inmune: Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones que mimetizan la enfermedad del suero.

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones.

Trastornos vasculares: Vasculitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Durante la vigilancia post-comercialización se han informado casos de sobredosis. Los eventos adversos reportados luego de la sobredosificación fueron similares a aquellos informados con la administración normal de la vacuna.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

Incompatibilidades: **HAVRIX®** no debe ser mezclada con otras vacunas o inmunoglobulinas en la misma jeringa.

Instrucciones de uso y manipulación: Antes de la administración, la vacuna debe ser inspeccionada visualmente por cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Antes del uso de **HAVRIX®**, el frasco ampolla/jeringa debe ser bien agitada para obtener una suspensión ligeramente blanca opalescente. Descartar la vacuna si la apariencia del contenido es diferente.

PRESENTACIÓN:

HAVRIX® 1440 EI.U. Adultos suspensión inyectable se presenta en frasco ampolla o jeringa prellenada conteniendo una dosis de la vacuna anti-Hepatitis A (1,0 ml).

HAVRIX® 720 EI.U. Pediátrico suspensión inyectable se presenta en frasco ampolla o jeringa prellenada conteniendo una dosis de la vacuna anti-Hepatitis A (0,5 ml).

CONSERVACIÓN:

Conservar a una temperatura entre +2°C y +8°C. No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

Proteger de la acción de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.035.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

GDS 011

Fecha de última actualización: .../.../...Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571