



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2154

BUENOS AIRES, 16 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001864-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK & CO INC representada en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HB VAX PRO / VACUNA CONTRA HEPATITIS B RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 5 mcg, 10 mcg, 40 mcg, aprobada por Certificado N° 50.574.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Handwritten signature or initials.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **2154**

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HB VAX PRO / VACUNA CONTRA HEPATITIS B RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 5 mcg, 10 mcg, 40 mcg, aprobada por Certificado N° 50.574 y Disposición N° 7267/02, propiedad de la firma MERCK & CO INC representada en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 26 a 77.-

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7267/02 los prospectos autorizados por las fojas 65 a 77, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

81
MD



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **2154**

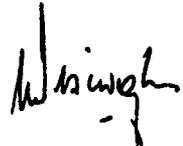
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.574 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001864-12-8

DISPOSICION N° **2154**

mb


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9
mv



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**2154**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.574 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK & CO INC representada en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HB VAX PRO / VACUNA CONTRA HEPATITIS B RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 5 mcg, 10 mcg, 40 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7267/02-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002659-02-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5867/11.-	Prospectos de fs. 26 a 77, corresponde desglosar de fs. 65 a 77.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

(Handwritten signature)



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK & CO INC representada en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 50.574 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{16 ABR 2012}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001864-12-8

DISPOSICIÓN N° **2154**

mb

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

HB VAX PRO®

VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B (RECOMBINANTE)

5, 10 y 40 mcg

SUSPENSIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **HB VAX PRO** 5 mcg de 0,5 mL contiene:

Antígeno de superficie de virus de la Hepatitis B* (adsorbido en sulfato de aluminio hidrofosfatado)	5.0 mcg
Cloruro de sodio	4.5 mg
Borato de Sodio	35.0 mcg
Sulfato de Aluminio Hidrofosfatado Amorfo	0.25 mg
Agua para inyección c.s.p.	0.5 mL
* Obtenido por técnica DNA recombinante, mediante cultivo de <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> .	

Cada frasco ampolla de **HB VAX PRO** 10 mcg 1,0 mL contiene:

Antígeno de superficie de virus de la Hepatitis B* (adsorbido en sulfato de aluminio hidrofosfatado)	10.0 mcg
Cloruro de sodio	9.0 mg
Borato de Sodio	70.0 mcg
Sulfato de Aluminio Hidrofosfatado Amorfo	0.5 mg
Agua para inyección c.s.p.	1.0 mL
* Obtenido por técnica DNA recombinante, mediante cultivo de <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> .	

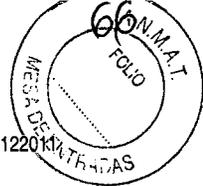
Cada frasco ampolla de **HB VAX PRO** 40 mcg de 1,0 mL contiene:

Antígeno de superficie de virus de la Hepatitis B* (adsorbido en sulfato de aluminio hidrofosfatado)	40.0 mcg
Cloruro de sodio	9.0 mg
Borato de Sodio	70.0 mcg
Sulfato de Aluminio Hidrofosfatado Amorfo	0.5 mg
Agua para inyección c.s.p.	1.0 mL
* Obtenido por técnica DNA recombinante, mediante cultivo de <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> .	

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentz
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

merck sharp & dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



DESCRIPCIÓN

HB VAX PRO[®] Vacuna contra la hepatitis B (recombinante) es una suspensión estéril para inyección intramuscular, pero se puede administrar por vía subcutánea en los casos en que la inyección intramuscular pueda causar hemorragia (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

HB VAX PRO vacuna contra la hepatitis B (recombinante), se presenta en tres formulaciones:

- 5 mcg de antígeno de superficie para hepatitis B en 0,5 mL.
- 10 mcg de antígeno de superficie para hepatitis B en 1,0 mL.
- 40 mcg de antígeno de superficie para hepatitis B en 1,0 mL (esta formulación sólo para pacientes en pre-diálisis / diálisis).

En cada formulación, el antígeno de superficie de la hepatitis B es adsorbido en aproximadamente 0,5 mg de aluminio (provisto como sulfato de aluminio hidrofosfatado) por mL de vacuna.

La vacuna es del subtipo adw.

Código ATC: J07BC. Clasificación: Vacunas Virales – Vacuna antihepatitis.

ACCIÓN TERAPÉUTICA Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

HB VAX PRO es una vacuna de sub-unidades virales no infecciosas, constituida por antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs, o antígeno Australiano) producido en células de levadura.

Una porción del gen del virus de la hepatitis B, que codifica para la producción del antígeno AgHBs, se clona en células de levadura, y la vacuna se produce a partir de cultivos de esa cepa recombinante de levadura por métodos desarrollados en Merck Research Laboratories.

El antígeno se obtiene y se purifica de cultivos de fermentación de una cepa recombinante de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* que contiene el gen para el subtipo adw del AgHBs. La proteína AgHBs se libera de las células de levadura mediante disrupción celular, purificándose a través de una serie de procedimientos físicos y químicos. Cada dosis contiene menos del 1 % de proteínas de levadura.

La proteína purificada es tratada en un buffer de fosfato con formaldehído y luego co-precipitada con alumbre (sulfato potásico de aluminio) para formar la vacuna bruta adyuvantada con sulfato de aluminio hidrofosfatado (anteriormente llamado hidróxido de aluminio). La vacuna producida por el método de Merck mostró ser comparable a la vacuna derivada de plasma en términos de eficacia protectora (chimpancés y humanos). La vacuna contra la hepatitis B, preparada de cultivos de levadura recombinante, está libre de asociación con sangre humana o productos de sangre.

Cada lote de vacuna contra hepatitis B es sometido a pruebas de esterilidad.

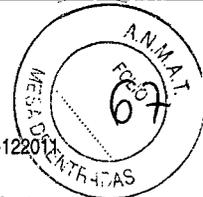
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Los estudios clínicos han demostrado que cuando **HB VAX PRO** se inyectó en el músculo deltoides, indujo niveles protectores de anticuerpos en 96% de 1.213 adultos sanos que recibieron el régimen recomendado de tres dosis. Las respuestas de anticuerpos variaron con la edad; se obtuvieron niveles protectores de anticuerpos en 98% de 787 adultos jóvenes de 20 a 29 años, en 94% de 249 adultos de 30 a 39 años, y en 89% de 177 adultos de 40 años o mayores. Estudios realizados con la vacuna contra la hepatitis B derivada de plasma han mostrado que el porcentaje de respuestas puede ser menor (81%)

nu

MERCK SHARP & DOHME ARG INC
Farm. Sebastián Zorio Goidentu
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



si la vacuna se inyecta en la región glútea. La tasa de seroconversión y la media geométrica de los títulos de anticuerpos se determinaron uno a dos meses después de administrar la tercera dosis. Se ha definido como nivel protector de anticuerpos (anti-HBs) un valor de 10 o más unidades de la proporción muestra/testigo (UPM) en el ensayo radioinmunológico, o un resultado positivo en el ensayo inmunológico enzimático. (Nota: 10 UPM son comparables a 10 mUI/ml de anticuerpo).

Los pacientes en hemodiálisis o prediálisis no respondieron a **HB VAX PRO** tan bien como los individuos sanos; sin embargo, la vacunación de los pacientes adultos al principio de su enfermedad renal produce un mayor porcentaje de seroconversiones que la revacunación después de que se ha iniciado la diálisis. En dos estudios en los que se administraron dosis de 40 mcg de la vacuna en el músculo deltoides a 28 pacientes, 89% de éstos desarrollaron anticuerpos anti-HBs, y 86% alcanzaron niveles de 10 mUI/mL o mayores. Sin embargo, en otros dos estudios, en los que la vacuna fue inyectada inadecuadamente a 47 pacientes sólo en la región glútea o en las regiones glútea y deltoidea, únicamente 62% desarrollaron anticuerpos anti-HBs y 55% alcanzaron niveles de 10 mUI/mL o mayores.

HB VAX PRO es altamente inmunogénica en las personas más jóvenes. En los estudios clínicos, 99% de 94 niños menores de un año nacidos de madres no portadoras, 96% de 46 niños de uno a diez años y 99% de 112 adolescentes de 11 a 19 años desarrollaron niveles protectores de anticuerpo luego de la administración del régimen recomendado de tres dosis de la vacuna.

La eficacia protectora de tres dosis de 5 mcg de **HB VAX PRO** ha sido demostrada en recién nacidos de madres positivas tanto al HBsAg como al HBeAg (este último es un complejo antigénico asociado al núcleo del virus de la hepatitis B, relacionado con una alta infectividad). En un estudio clínico en niños que recibieron una dosis de inmunoglobulina contra la hepatitis B al nacer y después el régimen recomendado de tres dosis de **HB VAX PRO**, no se produjo infección crónica en el 96% de los 130 niños, luego de nueve meses de seguimiento. La eficacia estimada para prevenir la infección crónica por el virus de la hepatitis B fue de 95%, en comparación con la frecuencia de la infección observada en el pasado en controles no tratados. También fueron significativamente menos los casos de infección crónica entre los neonatos que recibieron una dosis de inmunoglobulina contra la hepatitis B al nacer y después el régimen recomendado de tres dosis de **HB VAX PRO** que entre aquéllos que en controles anteriores sólo recibieron una dosis única de la inmunoglobulina contra la hepatitis B. Se recomienda efectuar pruebas de HBsAg y de anti-HBs a los 12-15 meses de edad. Si no se detecta HBsAg y sí se encuentra anti-HBs, el niño ha quedado protegido.

Como se demostró en el estudio anteriormente mencionado, la administración simultánea de inmunoglobulina contra la hepatitis B y **HB VAX PRO** en sitios distintos del cuerpo no interfirió la formación de anticuerpos protectores contra el virus de la hepatitis B, inducida por las tres dosis de la vacuna.

En un estudio multicéntrico, abierto, con distribución al azar, se comparó la inmunogenicidad del régimen de dos dosis (10 mcg a 0 y 4-6 meses) para adolescentes (11 a 15 años de edad) con el régimen estándar de tres dosis (5 mcg a 0, 1 y 6 meses). La proporción de adolescentes que recibió el régimen de dos dosis y que desarrolló niveles protectores de anticuerpos un mes después de la última dosis (99% de 255 sujetos) fue similar a la de los adolescentes que recibieron el régimen de tres dosis (98% de 121 sujetos). Después que los adolescentes (11 a 15 años) recibieron la primera dosis de 10 mcg del régimen

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Pario Goideniu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



de dos dosis, la proporción de pacientes que desarrolló niveles protectores de anticuerpos fue de 72% aproximadamente.

Todavía no se conoce la duración del efecto protector de **HB VAX PRO** en los vacunados sanos, y la necesidad de una dosis de refuerzo tampoco ha sido definida aún. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo (durante cinco a nueve años) de aproximadamente 3.000 vacunados de alto riesgo (niños de madres portadoras, hombres homosexuales, nativos de Alaska) que tuvieron un título de anti-HBs de ≥ 10 mUI/mL cuando recibieron una vacuna similar derivada de plasma a intervalos de 0, 1 y 6 meses, mostró que ninguno de los sujetos tuvo signos clínicos de infección por el virus de la hepatitis B y que cinco de ellos presentaron antigenemia, aunque hasta en la mitad de los sujetos no se mantuvo un título de anticuerpos a ese nivel. En vacunados sanos que respondieron a una vacunación primaria con vacuna contra la hepatitis B derivada de plasma u obtenida por recombinación, la persistencia de la memoria inmunológica inducida por la vacuna quedó demostrada por una respuesta anamnésica de anticuerpos a una dosis de refuerzo de **HB VAX PRO** administrada cinco a doce años después. Los datos de un estudio de seguimiento mostraron que un grupo de adolescentes y adultos que se inmunizó 13 años antes, con una serie primaria de **HB VAX PRO**, incluyendo a varios individuos cuyo nivel de anticuerpos había disminuido subsecuentemente por debajo de 10 mUI/mL, conservaron memoria inmunológica y fueron capaces de presentar una vigorosa respuesta secundaria de anticuerpos con la dosis de refuerzo de **HB VAX PRO**. En los pacientes en prediálisis o diálisis se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo o la revacunación con la formulación para diálisis si uno a dos meses después de administrar la tercera dosis, la concentración de anticuerpos anti-HBs es menor de 10 mUI/mL.

Se ha descrito una forma más virulenta de hepatitis B relacionada con la superinfección o la coinfección por el virus delta, que es un virus de ARN incompleto. El virus delta sólo puede infectar y causar la enfermedad a personas infectadas con el virus de la hepatitis B, debido a que para ser infeccioso necesita tener una cubierta exterior de HBsAg. Por lo tanto, las personas inmunes al virus de la hepatitis B también serían inmunes a la infección por el virus delta.

Intercambiabilidad de la vacuna contra la hepatitis B derivada de plasma y la obtenida por recombinación

Esta vacuna se puede administrar para completar un ciclo de inmunización primaria o como dosis de recuerdo en personas que hayan recibido previamente otra vacuna antihepatitis B.

INDICACIONES

Todas las formulaciones de **HB VAX PRO** están indicadas para la inmunización contra la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B.

HB VAX PRO debe prevenir también la hepatitis D (causada por el virus Delta), ya que la hepatitis D no ocurre en ausencia de infección tipo hepatitis B.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

NO INYECTAR POR VÍA INTRAVENOSA NI INTRADÉRMICA.

HB VAX PRO vacuna contra la hepatitis B (recombinante), (40 mcg/1,0 mL) está indicada solamente para pacientes adultos en pre-diálisis /diálisis.

nu

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



HB VAX PRO vacuna contra la hepatitis B (recombinante) (5 mcg/0,5 mL ó 10 mcg/1,0 mL) no está indicada para pacientes en pre-diálisis / diálisis.

HB VAX PRO se debe administrar por inyección intramuscular. El sitio preferido para la inyección en adultos es el músculo deltoides. En lactantes y niños pequeños, se recomienda aplicar la inyección intramuscular en la cara anterolateral del muslo. Los datos sugieren que las inyecciones administradas en la región glútea quedan con frecuencia en el tejido graso y no en el músculo. Tales inyecciones producen como resultado una tasa de seroconversión más baja que la esperada.

HB VAX PRO puede ser administrada por vía subcutánea a las personas con riesgo de hemorragia luego de la administración intramuscular. Sin embargo, cuando se han administrado por vía subcutánea otras vacunas adsorbidas en compuestos de aluminio, se ha observado una mayor frecuencia de reacciones locales, incluyendo nódulos subcutáneos. Por lo tanto, la vía subcutánea se debe emplear únicamente en personas (por ejemplo hemofílicos) con riesgo de hemorragia luego de las inyecciones intramusculares.

Agítese bien antes de su remoción y empleo. Es necesaria la agitación vigorosa en el momento de la administración, para mantener la vacuna en suspensión.

La vacuna debe ser administrada en su forma original; no es necesario diluirla ni reconstituirla. Se deben emplear las dosis completas recomendadas.

Dado que la formulación no contiene conservantes, una vez que el frasco ampolla ha sido perforado, la vacuna extraída debe ser administrada inmediatamente, y el frasco ampolla debe ser descartado.

Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis y de otros agentes infecciosos de una persona a otra. Los medicamentos para uso parenteral deben ser examinados visualmente antes de administrarlos, para observar partículas o decoloración.

Después de agitarla bien, **HB VAX PRO** es una suspensión blanca, ligeramente opaca.

Régimen de tres dosis

El régimen de vacunación consiste en tres dosis de vacuna administradas de acuerdo al siguiente esquema:

Primera inyección: En la fecha elegida.

Segunda inyección: A partir de un mes después de la primera inyección.

Tercera inyección: A partir de un mes después de la segunda inyección.

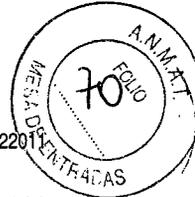
Dentro de ciertos límites, el esquema de inyecciones sucesivas puede ser ajustado para adecuar una variedad de necesidades, tales como la coadministración con otras vacunas EPI.

Para lactantes nacidos de madres AgHBs positivas o de madres cuyo estado frente al AgHBs es desconocido, las recomendaciones del tratamiento se describen en las subsecciones tituladas: "**Régimen de dosificación para lactantes nacidos de madres AgHBs positivas**" y "**Régimen de dosificación para lactantes nacidos de madres cuyo estado frente al AgHBs es desconocido**".

MU

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Domingo Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



El intervalo entre inyecciones sucesivas de la vacuna debe ser como mínimo de un mes. Regímenes acelerados de 3 dosis (ej. 0, 1, 2 meses; 0, 2, 4 meses) pueden inducir la producción de anticuerpos protectores en una fase más temprana, en una proporción ligeramente mayor de los vacunados. Sin embargo, los regímenes que exceden el tiempo de intervalo entre la segunda y la tercer dosis (ej. 0, 1, 6 meses; 0, 1, 12 meses) permiten seroconvertir una proporción similar de vacunados mientras inducen sustancialmente mayores títulos de anticuerpos que los regímenes acelerados.

Régimen de dos dosis – Adolescentes (11-15 años)

El régimen alternativo de dos dosis de vacunación es adecuado como régimen de rutina en adolescentes (11-15 años). El régimen consiste en dos dosis de vacuna (10 mcg) administradas según el siguiente esquema:

Primera inyección: En la fecha elegida.
Segunda inyección: 4-6 meses después.

Los regímenes de dosificación de **HB VAX PRO** para poblaciones específicas, sin considerar el riesgo de infección con el virus de la Hepatitis B, son los siguientes:

GRUPO	REGIMEN
Lactantes **/Niños/ Adolescentes+ 0-19 años+	3 x 5 mcg+
Adolescentes + 11-15 años	2 x 10 mcg*
Adultos ≥ 20 años	3 x 10 mcg *

** Lactantes nacidos de madres AgHBs-negativo.

* La dosis apropiada se puede lograr utilizando distintas formulaciones siempre que el volumen total de la vacuna no exceda 1,0 mL. Sin embargo, la formulación de 40 mcg/mL puede utilizarse únicamente para pacientes adultos en prediálisis/diálisis.

+ La dosificación en adolescentes puede ser en regímenes de dos o tres dosis (2 x 10 mcg ó 3 x 5 mcg).

Régimen de dosificación para lactantes nacidos de madres AgHBs-positivo

Los lactantes nacidos de madres AgHBs-positivo se hallan en gran riesgo de convertirse en portadores crónicos del virus de la hepatitis B y de sufrir las secuelas crónicas de la infección. Estudios bien controlados han mostrado que la administración de tres dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina contra la hepatitis B a partir del nacimiento es eficaz en el 75% de los casos para prevenir el establecimiento del estado de portador crónico en esos lactantes durante el primer año de vida. Bajo estas circunstancias la protección es transitoria, y la eficacia de la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra la hepatitis B disminuye después de ese tiempo. Los resultados obtenidos en estudios clínicos indican que la administración de una dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina contra la hepatitis B al nacer y tres dosis de 5 mcg (0.5 mL) de **HB VAX PRO** a partir de la primera semana de vida fue eficaz en el 96% de los casos para evitar el estado de portador crónico en los hijos de madres AgHBs- y HBeAg-positivo. Se recomienda efectuar pruebas de AgHBs y de anti-HBs a los 12-15 meses de edad, para comprobar el éxito o el

hV

MERCK SHARP & DOHME ARG.
Farm. Sebastián Dabo Gordentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Juan Pablo Baltar
Apoderado

fracaso final de dicho tratamiento. Si no se detecta AgHBs y sí se encuentra anti-HBs, el niño ha quedado protegido.

La dosificación recomendada para los recién nacidos de madres AgHBs-positivas es la siguiente:

TRATAMIENTO	NACIMIENTO	1 MES	6 MESES
HB VAX PRO	5 mcg ***	5 mcg	5 mcg
Inmunoglobulina hepatitis B	0,5 mL	-	-

*** La primera dosis de **HB VAX PRO** puede ser administrada al momento de nacer al mismo tiempo que la inmunoglobulina para la hepatitis B, pero debe ser aplicada en la región anterolateral del muslo opuesto.

Régimen de dosificación en lactantes de madres con estado de AgHBs desconocido

En el caso en que el estado AgHBs de la madre no se conozca, la vacunación debiera iniciarse lo antes posible con una dosis de vacuna de 5 mcg. Si durante los 7 días posteriores al parto se determina que la madre es AgHBs-positiva, se debe dar inmediatamente al lactante una dosis de inmunoglobulina contra Hepatitis B, y se debe completar la serie de vacunación con dosis de 5 mcg.

Si el control de AgHBs de la madre da negativo, entonces se debe completar la serie de vacunación con dosis de 5 mcg.

Régimen pre-diálisis / diálisis

El régimen de vacunación de tres dosis recomendado para pacientes en pre-diálisis / diálisis es el siguiente:

GRUPO	INICIO	1 MES	6 MESES
Adultos en pre-diálisis/diálisis	40 mcg	40 mcg	40 mcg

Una dosis de refuerzo o la revacunación con **HB VAX PRO** puede considerarse en pacientes en pre-diálisis/diálisis si los niveles de anti-HB son menores de 10 mUI/mL uno o dos meses después de la tercera dosis.

La necesidad de dosis de refuerzo de la vacuna debe ser evaluada mediante un análisis anual de anticuerpos, y una dosis de refuerzo debe ser administrada cuando el nivel de anticuerpos disminuye a menos de 10 mUI/mL.

Uso con otras vacunas

Resultados de estudios clínicos indican que **HB VAX PRO** puede ser administrada concomitantemente con la vacuna DTP (Difteria, Tétanos y Pertussis Celular), Vacuna oral antipoliomielítica, M-M-R II (vacuna de virus vivos contra la Rubeola, Parotiditis y Sarampión), Vacuna líquida conjugada Haemophilus B (Proteína Conjugada Meninocócica), o con la dosis de refuerzo de vacuna DTaP (Difteria, Tétanos, Pertussis acelular), utilizando jeringas y sitios diferentes de administración en el caso de vacunas inyectables. No se demostró deterioro en la respuesta inmune a los antígenos de la vacuna evaluados individualmente.

Además, un producto conteniendo AgHBs, la vacuna COMVAX [conjugada Haemophilus B (Proteína conjugada Meninocócica) y Vacuna Hepatitis B (Recombinante)], fue administrada concomitantemente

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Brano Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Juan Pablo Baltar
Apuerado



con la vacuna enhanced IPV (vacuna inactivada de Poliovirus atenuados) o VARIVAX [Vacuna de virus vivos contra la Varicela (Oka/Merck)], utilizando sitios y jeringas diferentes en el caso de vacunas inyectables. No se demostró deterioro en la respuesta inmune a los antígenos de la vacuna evaluados individualmente.

Revacunación de los No-respondedores

Cuando se re-vacunan a los pacientes que no han respondido a la primera serie de vacunación (anti-HBs < 10 UI/L), 15 – 25% producen una respuesta de anticuerpos adecuada luego de la primera dosis y 30 – 50% después de tres dosis adicionales. Sin embargo, debido a que sólo hay datos insuficientes respecto de la seguridad de la vacuna contra la hepatitis B cuando se administran dosis adicionales a las series de dos o tres dosis recomendadas, no se recomienda la revacunación rutinaria una vez completada la primera serie de vacunación. La revacunación debe ser considerada sólo en personas de alto riesgo, luego de sopesar los beneficios contra el riesgo potencial de aumentar las reacciones adversas locales y sistémicas.

Exposición presunta o conocida al AgHBs

No existen estudios prospectivos para determinar directamente la eficacia de una combinación de inmunoglobulina contra la hepatitis B y **HB VAX PRO** para prevenir la hepatitis B clínica tras la exposición al virus por vía percutánea, ocular o mucosa. Dado que en la mayor parte de las personas que están expuestas al contagio (p.ej. los trabajadores del área de la salud) está indicada la vacuna contra la hepatitis B, y dado que en los casos de exposición perinatal la combinación de inmunoglobulina y vacuna contra la hepatitis B es más eficaz que la inmunoglobulina sola, se recomienda seguir el siguiente procedimiento con las personas que se han expuesto al contagio en situaciones como (1) exposición percutánea (pinchazo de aguja), ocular o de las membranas mucosas, a sangre que contiene o es sospechosa de tener AgHBs; (2) mordeduras humanas que penetren la piel recibidas de personas portadoras de AgHBs o sospechosas de serlo; ó (3) contacto sexual con una persona portadora de AgHBs o sospechosa de serlo:

Debe administrarse inmunoglobulina contra la hepatitis B (0.06 mL/ kg) lo más pronto posible después de la exposición, de preferencia antes de que hayan transcurrido 24 horas. La vacuna contra la Hepatitis B, con la dosis adecuada a la edad (10 mcg para adultos), debe administrarse por vía intramuscular dentro de los 7 días de exposición, y la segunda y tercer dosis aplicada uno y seis meses después de la primera dosis respectivamente.

Revacunación

La duración del efecto protector de **HB VAX PRO** en vacunados sanos es aún no conocida y la necesidad de dosis de refuerzo no se ha definido aún.

Para usarse únicamente con jeringa: Extráigase del frasco ampolla la dosis recomendada con una jeringa y una aguja estériles y libres de conservadores, antisépticos y detergentes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la levadura o a cualquiera de los componentes de la vacuna.

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Juan Pablo Baltar
Aprobado



PRECAUCIONES

Generales

Las personas con inmunodeficiencia o aquellas que reciben terapia inmunosupresora requieren dosis mayores de vacuna y no responden tan bien como los individuos sanos.

Debido al prolongado período de incubación de la hepatitis B, puede ser que en el momento de administrar **HB VAX PRO** el paciente ya tenga la infección oculta. Es posible que **HB VAX PRO** no prevenga la hepatitis B en esos pacientes.

Los pacientes que presenten síntomas que sugieran hipersensibilidad tras la administración de una dosis de **HB VAX PRO** no deben recibir dosis adicionales (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Se debe tener precaución al vacunar individuos sensibles al látex dado que la tapa del frasco ampolla, y la tapa del émbolo y de la punta de la jeringa contienen goma de látex natural que podría causar reacciones alérgicas.

Como sucede con cualquier vacuna parenteral, debe tenerse disponible epinefrina (adrenalina) para usarla de inmediato si ocurre una reacción anafilactoide.

Cualquier infección activa seria es razón suficiente para posponer la aplicación de **HB VAX PRO**, a menos que el médico opine que ese aplazamiento implica un riesgo mayor.

Debe tenerse precaución y cuidados adecuados al administrar **HB VAX PRO** a individuos con estado cardiovascular severamente comprometido o a otros en quienes una reacción febril o sistémica pueden presentar un riesgo significativo.

Embarazo

No se han hecho estudios bien controlados con **HB VAX PRO** en mujeres embarazadas. Sólo se debe administrar **HB VAX PRO** a una mujer embarazada si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto. No se han hecho estudios sobre reproducción en animales con **HB VAX PRO**.

Madres en período de lactancia

No se sabe si **HB VAX PRO** se excreta con la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, se debe tener mucha precaución cuando se administra la vacuna a madres en este período. Sin embargo, en estudios realizados con **H-B-VAX** en 12 mujeres en período de lactancia no se encontró ningún indicio de que esta vacuna fuera excretada con la leche.

Empleo en niños

Se ha comprobado que **HB VAX PRO** suele ser bien tolerada y altamente inmunogénica en lactantes y en niños de cualquier edad. Los recién nacidos también han respondido bien; los anticuerpos de origen materno no interfirieron la respuesta inmunológica activa a la vacuna. Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** para la dosificación pediátrica y para la dosificación recomendada para lactantes nacidos de madres AgHBs positivas. No se ha establecido el perfil de seguridad y efectividad de la presentación para diálisis en niños.

Uso en geriatría

Los estudios clínicos de **HB VAX PRO** no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si éstos responden diferente respecto a sujetos más jóvenes.

Sin embargo, estudios posteriores mostraron que pueden esperarse menores niveles seroprotectivos y una respuesta humoral disminuida en personas mayores a 60 años de edad.

h/v

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Payo Gordentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan P. de Baltar
Apoderado



REACCIONES ADVERSAS

HB VAX PRO es generalmente bien tolerada. Durante el curso de los estudios clínicos no se informaron efectos adversos atribuibles a cambios en los títulos de anticuerpos de la levadura.

Así como con cualquier vacuna, existe la posibilidad de que ante el uso masivo de la vacuna puedan presentarse reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos.

En un grupo de estudios se administraron 3.258 dosis de **HB VAX PRO** de 10 mcg, a 1.252 adultos sanos. Se vigiló a estas personas durante cinco días después de cada dosis, y se encontraron las siguientes reacciones adversas:

Frecuencia igual a o mayor al 1% de las inyecciones administradas

Reacciones locales en el sitio de la inyección

Reacciones en el lugar de la inyección, que consistieron principalmente en dolor local, tumefacción e hiperestesia; también prurito, eritema, equimosis, hinchazón, calor y formación de nódulos.

Generales

Fatiga/astenia, malestar, fiebre igual o superior a los 38° C.

Aparato digestivo

Náuseas, Diarrea.

Sistema nervioso

Cefalea.

Aparato respiratorio

Faringitis, infección respiratoria superior.

Frecuencia menor al 1% de las inyecciones administradas

Generales

Sudoración, escalofríos, rubor, tumefacción, sensación de calor

Dermatológicos

Prurito, rash, urticaria, angioedema.

Aparato digestivo

Vómitos, dolor abdominal/espasmos, dispepsia, disminución del apetito.

Musculoesquelético

Mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de hombro, rigidez cervical.

Sistema nervioso

Aturdimiento, vértigo/mareos, parestesias.

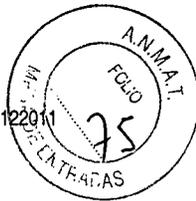
Aparato respiratorio

Rinitis, tos, gripe.

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián O. Pinto Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge P. Villar
Apuerado



Órganos de los Sentidos

Otalgia.

Sistema hemo-linfático

Linfadenopatía.

Psíquicos/conducta

Insomnio, trastornos del sueño.

Aparato genitourinario

Disuria.

Aparato cardiovascular

Hipotensión arterial.

En un estudio clínico diseñado para comparar el régimen de dos dosis (10 mcg) frente al régimen de tres dosis (5 mcg) de **HB VAX PRO** en adolescentes, la frecuencia global de reacciones adversas fue generalmente similar.

En un grupo de estudios, 1636 dosis de **HB VAX PRO** fueron administradas a 653 lactantes y niños sanos (de hasta 10 años de edad) que fueron monitoreados durante los cinco días posteriores a cada dosis. Reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo eritema e hinchazón) y compromiso sistémico fueron reportados en un 8 % y 17 % de los casos respectivamente, posteriores a la inyección. Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes descritas (> 1% de las inyecciones), en orden decreciente de frecuencia fueron: irritabilidad; cansancio; fiebre (> de 38°C, oral - > 101°F); llanto; diarrea; vómitos; disminución del apetito e insomnio.

REACCIONES ADVERSAS ADICIONALES

Las siguientes reacciones adversas adicionales se reportaron con el uso de la vacuna. Sin embargo, en muchas circunstancias, no se estableció una relación causal con la vacuna.

Hipersensibilidad

Dentro de las primeras horas luego de la vacunación se reportaron anafilaxis y síntomas de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo edema, disnea, dolor de tórax, espasmo bronquial, o palpitaciones. En días o semanas posteriores a la vacunación se ha informado la aparición de un aparente síndrome de hipersensibilidad (similar a la enfermedad del suero) de aparición retardada, incluyendo: artritis (generalmente transitoria), y reacciones dermatológicas tales como eritema multiforme, equimosis y eritema nodoso (ver **PRECAUCIONES**).

Sistema Inmunológico

Vasculitis

Poliarteritis nodosa.

Sistema Tegumentario

mv

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Domingo Goidental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



Alopecia
Eczema.

Sistema Musculoesquelético

Artritis
Dolor en las extremidades.

Sistema Nervioso

Neuropatías periféricas incluyendo Parálisis de Bell, Síndrome de Guillain-Barré, exacerbación de esclerosis múltiple, neuritis óptica, convulsiones, convulsiones febriles, encefalitis y síncope vasovagal.

Sentidos

Tinnitus, Uveítis.

Hematológicos

Aumento de la velocidad de eritrosedimentación, trombocitopenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

HB VAX PRO vacuna contra la hepatitis B (recombinante), se presenta en tres concentraciones:

- 5 mcg de antígeno de superficie para hepatitis B, se presenta en 1 y 10 frascos ampolla, y 1 y 5 jeringas prellenadas conteniendo 0.5 mL cada una.
- 10 mcg de antígeno de superficie para hepatitis B, se presenta en 1 y 10 frascos ampolla conteniendo 1,0 mL cada uno.
- 40 mcg de antígeno de superficie para hepatitis B, se presenta en 1 frasco ampolla conteniendo 1,0 mL.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Consérvese el frasco ampolla entre 2 y 8°C. Cuando las formulaciones pediátricas, para adultos y para pacientes en pre-diálisis/diálisis son conservadas entre 2-8 °C, la vida del almacenaje es de 36 meses. Las temperaturas mayores o menores que las recomendadas pueden reducir la potencia.

Una vez que el frasco ampolla ha sido perforado, la vacuna extraída debe ser administrada inmediatamente, y el frasco ampolla debe ser descartado.

No congelar dado que el congelamiento destruye la potencia de la formulación.

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenmuller
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 50.574

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

Última Revisión ANMAT: ...

Importador y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Fabricado por.

Merck Sharp & Dohme Corp.

770 Summeytown Pike – West Point – PA 19486

Estados Unidos

MV

IPC-HB2-I-122011

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
/Apoderado