



"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° 4893

BUENOS AIRES, 17 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008656-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto HAVRIX 1440 EI.U. ADULTOS - HAVRIX 720 EI.U. PEDIÁTRICO / VACUNA INACTIVADA ANTI-HEPATITIS A, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 1440 EI.U. - 720 EI.U., autorizado por el Certificado N° 44.035.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 131 a 132 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



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° 4893

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 15 a 41, desglosando de fojas 15 a 23, para la Especialidad Medicinal denominada HAVRIX 1440 EI.U. ADULTOS - HAVRIX 720 EI.U. PEDIÁTRICO / VACUNA INACTIVADA ANTI-HEPATITIS A, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 1440 EI.U. - 720 EI.U., propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.035 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por 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 adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-008656-12-4

DISPOSICIÓN N° 4893

nc

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

**HAVRIX® 1440 EI.U. Adultos**  
**HAVRIX® 720 EI.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 EI.U. Adultos** contiene:  
 Antígeno HAV 1440 EI.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 EI.U. Pediátrico** contiene:  
 Antígeno HAV 720 EI.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  $\geq 1$  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.

La inmunización con **HAVRIX®** está indicada para aquellas personas que deseen protección contra la hepatitis A. La inmunización primaria debe completarse al menos 2 semanas antes de la exposición prevista al HAV. Los individuos que se hallan o hallarán expuestos a un mayor riesgo de infección por HAV incluyen:

**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.**

**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.**

*RA*  
  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Claudia A. Scasserra  
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARCAVA GARRALDA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15478

Los grupos de poblaciones específicas que se sabe poseen una mayor incidencia de hepatitis A. Sujetos que padecen enfermedad hepática crónica o quienes tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad hepática crónica (por ejemplo: Portadores crónicos de hepatitis B (HB) y hepatitis C (HC) y personas alcohólicas).

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. Esto incluye a niños y adolescentes, especialmente en grupos socioeconómicos altos y en áreas urbanas.

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

El virus de la hepatitis A (HAV) pertenece a la familia de picornavirus. Un solo serotipo de HAV ha sido descrito.

La hepatitis A es sumamente contagiosa, siendo el modo predominante de transmisión de persona a persona por la vía fecal-oral. Se ha demostrado que la infección se propaga (1) por agua o alimentos contaminados; (2) a través de personas infectadas que manipulan alimentos; (3) tras colapso de las condiciones sanitarias corrientes o tras inundaciones o desastres naturales; (4) por ingestión de mariscos (ostras, almejas, mejillones) de aguas contaminadas crudos o insuficientemente cocidos; (5) durante desplazamientos a áreas del planeta con condiciones higiénicas deficientes; (6) entre niños y adultos confinados en instituciones; (7) en guarderías donde no se instruye a los niños acerca del uso de los sanitarios; (8) por transmisión parenteral, ya sea por transfusiones sanguíneas o por compartir agujas con personas infectadas.

El nivel de desarrollo económico influencia la prevalencia de la hepatitis A y la edad en que se contrae con mayor probabilidad. En los países en vías de desarrollo con higiene y medidas sanitarias deficientes, cerca de 90% de los niños se ven infectados hacia la edad de 5 años. Al mejorar las condiciones, la prevalencia disminuye y aumenta la edad en que se produce la infección. En consecuencia, es más probable que se produzca en la edad adulta, cuando generalmente la enfermedad es más severa y es mayor la probabilidad de que sea fatal.

El período de incubación de la hepatitis A es de 28 días en promedio (rango: 15 a 50 días). El curso de la infección por hepatitis A es extremadamente fluctuante, variando entre la infección asintomática y la hepatitis icterica. No obstante, la mayoría de los adultos (76% a 97%) resultan sintomáticos. Los síntomas varían entre leves y pasajeros a severos y prolongados, y pueden incluir fiebre, náuseas, vómitos y diarrea en la fase prodrómica, seguida por ictericia en hasta 88% de los adultos, así como hepatomegalia y evidencia bioquímica de daño hepatocelular. Generalmente, el restablecimiento es completo y se ve seguido por protección contra la infección por HAV. No obstante, la enfermedad puede ser prolongada y se ha registrado recurrencia de la enfermedad clínica y diseminación viral.

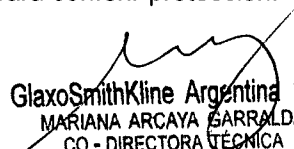
La infección por hepatitis A suele ser asintomática en niños de edad inferior a 2 años, que sin embargo excretan el virus en sus heces y por ende constituyen una fuente de infección. En los pacientes de mayor edad y personas con enfermedad hepática subyacente, la infección es generalmente mucho más severa. Esto se ve reflejado en las tasas de mortalidad. Si bien se ha señalado una tasa global de casos fatales de 0,6%, se ha registrado una tasa de casos fatales de 2,7% en pacientes de edad  $\geq 49$  años. En efecto, mientras un 67% de los casos se observan en niños, más de 70% de los decesos se producen en personas de edad superior a los 49 años.

No existe la condición de portador crónico. El virus se multiplica en el hígado y es excretado en la bilis. Las mayores concentraciones de HAV se hallan en las heces de las personas infectadas durante el período de 2 semanas que precede inmediatamente la aparición de ictericia, y disminuyen tras ésta. Los niños y lactantes pueden diseminar el HAV por períodos más prolongados que los adultos hasta varias semanas después de la aparición de los síntomas. No se ha demostrado la diseminación crónica del HAV en las heces, pero la recurrencia de la hepatitis A puede producirse en hasta 20% de los pacientes y puede haber entonces recurrencia de la diseminación fecal del HAV.

La presencia de anticuerpos contra HAV (anti-HAV) confiere protección contra la infección por hepatitis A. No obstante, no se ha determinado el título mínimo necesario para conferir protección.

*RIA*

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
Apoderada

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA BARRALDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478

En un estudio de exposición en chimpancés, la calidad de la protección conferida por inmunoglobulina (Ig) preparada a partir de voluntarios humanos inicialmente seronegativos vacunados con **HAVRIX®** fue comparable a la conferida por Ig comercializada. En este experimento, los chimpancés inmunizados con una u otra Ig desarrollaron inmunidad pasiva-activa cuando se los expuso a HAV natural. Ningún animal en ambos grupos desarrolló enfermedad clínica.

Estudios *in vitro* en un subgrupo de sujetos seleccionados al azar (n=80) demostraron que los anticuerpos anti-HAV inducidos por **HAVRIX®** poseían actividad funcional. Esto fue demostrado a través de un análisis de neutralización y un análisis de inhibición competitiva, utilizándose un panel de anticuerpos monoclonales de actividad neutralizante reconocida.

**Immunogenicidad en Adultos:** En tres estudios clínicos en los que participaron más de 400 voluntarios adultos sanos que recibieron una sola dosis de **HAVRIX® 1440 EI.U. Adultos**, se indujeron anticuerpos humorales específicos anti-HAV en más del 96% de los sujetos cuando se efectuó la determinación 1 mes después de la vacunación. A los 15 días se observó seroconversión en el 80% al 90% de los vacunados (anti-HAV  $\geq 20$  mUI/ml, el límite inferior de medición de anticuerpos del ensayo utilizado). Las medias geométricas de los títulos (GMTs) de los sujetos con seroconversión variaron entre 264 y 339 mUI/ml a los 15 días y aumentaron a un rango de 335 a 637 mUI/ml un mes después de la vacunación. Los GMT obtenidos tras una sola dosis de **HAVRIX®** son por lo menos varias veces superiores a las previstas tras la administración de Ig. En un estudio clínico en el que se empleó un equivalente a 2,5 a 5 veces la dosis de Ig (dosis standard igual a 0,02 a 0,06 ml/kg), los GMT en los receptores fueron de 146 mUI/ml a los 5 días de la administración, 77 mUI/ml al mes y 63 mUI/ml a los 2 meses.


En dos estudios clínicos en los que se administró una dosis de refuerzo de 1440 EI.U. seis meses después de la dosis inicial, el 100% de los vacunados (n=269) resultaron seropositivos un mes después de la dosis de refuerzo con GMT de 3.318 mUI/ml a 5.925 mUI/ml. Los títulos obtenidos con estas dosis adicionales se aproximaron a las observadas varios años después de una infección natural.

En un subgrupo de vacunados (n=89) una sola dosis de **HAVRIX® 1440 EI.U. Adultos** indujo anticuerpos neutralizantes específicos anti-HAV en más del 94% de los vacunados cuando se efectuó una medición un mes después de la vacunación. Estos anticuerpos neutralizantes perduraron hasta el mes 6. El 100% de los vacunados presentaron anticuerpos neutralizantes cuando se efectuó la medición un mes después de una dosis de refuerzo administrada en el sexto mes.

**Immunogenicidad en Niños y Adolescentes:** En seis estudios clínicos en los que participaron sujetos pediátricos vacunados (n=762) de 1 a 18 años de edad, los GMT tras dos dosis de **HAVRIX®** de 360 EI.U., administradas con 1 mes de intervalo, varió entre 197 y 660 mUI/ml. El 99% de los sujetos presentaron seroconversión tras dos dosis. Cuando se administró una dosis (tercera) de refuerzo de **HAVRIX®** de 360 EI.U. 6 meses después de la dosis inicial, todos los sujetos resultaron seropositivos 1 mes después de la dosis de refuerzo, con un aumento de los GMT a un rango de 3.388 a 4.643 mUI/ml. En un estudio en el que se efectuó un seguimiento de niños durante 6 meses suplementarios, todos los sujetos permanecieron seropositivos. Los efectos adversos solicitados fueron similares en frecuencia y naturaleza a los observados tras la administración de Engerix®-B [Vacuna contra la Hepatitis B (Recombinante)].

En cuatro estudios clínicos, niños y adolescentes (n=314) de 2 a 19 años de edad fueron inmunizados con dos dosis de **HAVRIX® 720 EI.U. Pediátrico**, administradas con un intervalo de seis meses. Un mes después de la primera dosis, la seroconversión fue de 96,8% a 100%, con GMTs de 194 mUI/ml a 305 mUI/ml. En estudios en los que se tomaron muestras de suero 2 semanas después de la dosis inicial, la seroconversión fue de 91,6% a 96,1%. Un mes después de una dosis de refuerzo en el sexto mes, todos los sujetos eran seropositivos con GMTs de 2.495 mUI/ml a 3.644 mUI/ml.

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
Apoderada

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA GARRALDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478

En un estudio adicional en el que la dosis de refuerzo se postergó hasta transcurrir 1 año desde la dosis inicial, 95,2% de los sujetos eran seropositivos apenas antes de administrarse la dosis de refuerzo. Un mes después, todos los sujetos resultaron seropositivos con una GMT de 2.657 mUI/ml.

Asimismo, **HAVRIX**<sup>®</sup> fue sumamente eficaz en un estudio clínico con niños con alto riesgo de infección por HAV (Véase más abajo).

Al presente, no se ha establecido la duración de la protección conferida por **HAVRIX**<sup>®</sup>. Por ende, se desconoce si la protección conferida a niños inmunizados durará hasta la edad adulta.

**Eficacia Protectora:** La eficacia protectora de **HAVRIX**<sup>®</sup> fue demostrada en un estudio controlado, randomizado, doble ciego, con escolares (1 a 16 años de edad) en Tailandia, que se hallaban expuestos a un alto riesgo de infección por HAV. Un total de 40.119 niños fueron randomizados para ser vacunados con **HAVRIX**<sup>®</sup> 360 EI.U. o Engerix<sup>®</sup>-B al inicio, al mes y a los 12 meses; 19.037 niños recibieron una vacunación primaria (al inicio y al mes) de **HAVRIX**<sup>®</sup>, y 19.120 niños recibieron una vacunación primaria (al inicio y al mes) de Engerix<sup>®</sup>-B; 38.157 niños ingresaron al seguimiento en el día 138 y fueron observados durante 8 meses adicionales. En base al factor definido en el protocolo ( $\geq 2$  días de ausencia al colegio, nivel de ALT  $> 45$  U/ml y un resultado positivo en la prueba HAVAB-M), se produjeron 32 casos de hepatitis A clínica en el grupo de control; en el grupo con **HAVRIX**<sup>®</sup> se identificaron dos casos. Estos dos casos fueron leves en términos de indicios bioquímicos y clínicos de hepatitis A. En consecuencia, la tasa de eficacia en la prevención de la hepatitis A clínica fue de 94% (intervalos de confianza de 95%: 74% a 98%). En análisis de brotes durante el ensayo, se produjeron 26 casos clínicos de hepatitis A (sobre un total de 34 ocurridos en el ensayo). No hubo casos entre los vacunados con **HAVRIX**<sup>®</sup>.

Mediante análisis adicionales, virológicos y serológicos, se confirmó la eficacia de **HAVRIX**<sup>®</sup>. Pudieron haberse producido hasta tres casos adicionales de enfermedad clínica muy leve entre los vacunados. A través de las pruebas disponibles, no pudo probarse o descartarse que estas enfermedades hubiesen sido causadas por HAV. Si se las incluyera como casos, la tasa calculada de eficacia en la prevención de la hepatitis A clínica sería del 84% (intervalos de confianza de 95%: 60% a 94%).


La eficacia de **HAVRIX**<sup>®</sup> se evaluó en brotes epidémicos en diferentes comunidades (Alaska, Eslovaquia, Estados Unidos, Inglaterra, Israel e Italia). Estos estudios demostraron que **HAVRIX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 1440 EI.U. **Adultos** o **HAVRIX**<sup>®</sup> 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 vacunación primaria, 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**<sup>®</sup> 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**).

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
Apoderada

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA GARRALDA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478

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

Año	$\geq 15$ mUI/ml	IC 95%	
		LL	UL
<b>Predicciones para HAV-112</b>			
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%
<b>Predicciones para HAV-123</b>			
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.

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

**HAVRIX<sup>®</sup>** debe administrarse por inyección intramuscular. No inyectar por vía intravascular, intradérmica o subcutánea. En adultos, la inyección debe aplicarse en la región deltoidea. **HAVRIX<sup>®</sup>** no debe administrarse en la región glútea debido a que la respuesta podría no ser óptima.

**HAVRIX<sup>®</sup>** puede administrarse concomitantemente con Ig, si bien es probable que el máximo título de anticuerpos obtenido sea inferior al obtenido cuando se administra la vacuna solamente. **HAVRIX<sup>®</sup>** ha sido administrada concomitantemente con Engerix<sup>®</sup>-B sin interferencia en sus respectivas respuestas inmunes.

Cuando se requiera la administración concomitante de otras vacunas o Ig, deberán administrarse con distintas jeringas y en diferentes sitios de inyección.

*Preparación para la Administración:* Agitar bien el frasco ampolla o la jeringa antes de la extracción y el uso. Las drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar partículas o decoloración. Una vez agitada convenientemente, **HAVRIX<sup>®</sup>** es una suspensión blanca turbia. Deséchela si presenta otro aspecto. La vacuna debe utilizarse como se presenta; no requiere dilución o reconstitución. Debe usarse la totalidad de la dosis recomendada de vacuna. Una vez extraído el volumen apropiado del frasco-ampolla conteniendo una dosis, debe descartarse cualquier remanente de la vacuna en el frasco-ampolla.

**La inmunización primaria para adultos a partir de los 19 años de edad responde al siguiente esquema:**

- Vacunación primaria: una dosis de **HAVRIX<sup>®</sup> 1440 EI.U. Adultos**.
- Refuerzo: Luego de la vacunación primaria con **HAVRIX<sup>®</sup> 1440 EI.U. Adultos**, 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 **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Claudia A. Scasserra  
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARCAYA GARRALDA  
 CO - DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 6478

**La inmunización primaria para niños y adolescentes (1 a 18 años) responde al siguiente esquema:**

- Vacunación primaria: Una dosis de **HAVRIX® 720 EI.U. Pediátrico**.
- Refuerzo: Luego de la vacunación primaria 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 **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Edad	Presentación de HAVRIX® que corresponde	Esquema
1 - 18 años	720 EI U Pediátrico	0 (dosis inicial) y 6 meses (refuerzo). 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.
> 19 años	1440 EI U Adultos	

En aquellas personas con inmunodeficiencia, puede no obtenerse una respuesta anti-HAV adecuada tras la inmunización primaria. Estos pacientes pueden requerir en consecuencia la administración de dosis adicionales de vacuna.

El esquema de inmunización deberá adecuarse a las recomendaciones locales.

#### CONTRAINDICACIONES:

**HAVRIX®** está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna.

#### ADVERTENCIAS:

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).

#### PRECAUCIONES:

**Generales:** Como con cualquier vacuna parenteral, debe disponerse de adrenalina para su uso en caso de anafilaxia o reacción anafiláctica.

Como con cualquier vacuna, la administración de **HAVRIX®** debe postergarse, de ser posible, en personas con cualquier enfermedad febril, excepto cuando el médico considere que postergar la vacunación implica mayor riesgo.

**HAVRIX®** debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede producirse hemorragia tras una administración intramuscular en estos sujetos.

Como con cualquier vacuna, si se la administra a personas con inmunosupresión o a personas tratadas con terapia inmunosupresora, puede no obtenerse la respuesta inmune prevista.

**HAVRIX®** contiene trazas de neomicina. La vacuna debe ser usada con precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este antibiótico.

El prestador de atención sanitaria debe tomar recaudos para un uso seguro y eficaz de **HAVRIX®**.

RAA  
  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Claudia A. Scasserra  
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARCAJA GARRALDA  
 CO - DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15478



Antes de inyectarse cualquier vacuna, deben observarse todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones adversas. Esto incluye una revisión de los antecedentes del paciente en cuanto a una posible hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares.

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 (ej.: Traumatismos).

Debe utilizarse una jeringa y una aguja estériles individuales (para el frasco-ampolla de una dosis) o una unidad descartable estéril (jeringa prellenada) para cada paciente, para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de persona a persona. No debe volver a colocarse el capuchón de las agujas, las cuales deben descartarse apropiadamente.

Deben tomarse especiales recaudos para asegurar que **HAVRIX®** no se inyecte en un vaso sanguíneo.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

Resultados preliminares sugieren que es improbable que la administración concomitante de una amplia variedad de vacunas diferentes interfiera con la respuesta inmune inducida por **HAVRIX®**.

Como con otras inyecciones intramusculares, **HAVRIX®** debe administrarse con precaución a individuos con terapia anticoagulante. Cuando se requiera la administración concomitante de otras vacunas o Ig, deberán administrarse con distintas jeringas y en diferentes sitios de inyección.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:**

No se ha evaluado el potencial carcinogénico, el potencial mutagénico o el potencial de deterioro de la fertilidad de **HAVRIX®**.

#### **Embarazo:**

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con **HAVRIX®**. Tampoco se sabe si **HAVRIX®** puede causar daño fetal cuando se la administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad reproductiva.

**HAVRIX®** debe administrarse a una mujer embarazada sólo de ser claramente necesario.

#### **Lactancia:**

Se desconoce si **HAVRIX®** es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, deben tomarse recaudos cuando se administra **HAVRIX®** a una mujer que amamanta.

#### **Uso pediátrico:**

**HAVRIX®** es bien tolerada y altamente inmunogénica y eficaz en niños de edad  $\geq 1$  año. (Véase **FARMACOLOGÍA CLÍNICA** donde figuran datos de inmunogenicidad y eficacia). (Véase **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN** donde figura la dosificación recomendada).

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

##### **Estudios Clínicos:**

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:  $< 0,01\%$ .


##### *Infecciones e infestaciones:*

Poco comunes: Infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis.

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

Apoderada

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA GARRALDA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 154/8



4893

*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.

**Datos de Tolerabilidad Adicionales:**

Se obtuvieron datos de tolerabilidad de dos fuentes adicionales en las que se vacunaron grandes poblaciones. En el marco de un brote en el que 4.930 individuos fueron inmunizados con una sola dosis de **HAVRIX<sup>®</sup> 720 EI.U. Pediátrico** o **1440 EI.U. Adultos**, la vacuna fue bien tolerada y no se registraron experiencias adversas graves debido a la vacunación. Globalmente, menos del 10% de los vacunados registraron experiencias adversas generales. La experiencia adversa local más frecuentemente referida fue el dolor en el sitio de inyección en el 22,3% de los sujetos a las 24 horas, lo cual se redujo a 2,4% a las 72 horas.

En un estudio de eficacia, 19.037 niños recibieron la dosis de 360 EI.U. de **HAVRIX<sup>®</sup>**. Las experiencias adversas más frecuentemente registradas tras la administración de las primeras dosis de **HAVRIX<sup>®</sup>** fueron el dolor en el sitio de inyección (9,5%) y la sensibilidad anormal al tacto (8,1%). Las demás experiencias adversas fueron infrecuentes y comparables a las de la vacuna de control Engerix<sup>®</sup>-B.

RVA

Adicionalmente, no se registraron experiencias adversas graves debido a la vacuna luego de un extenso análisis de experiencias adversas raras.

**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.

~~GlaxoSmithKline Argentina S.A.~~  
Claudia A. Scasserre  
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA GARRALDA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478

**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.

**INFORMACIÓN PARA PACIENTES:**

Los pacientes, padres o tutores deben ser informados plenamente acerca de los beneficios y riesgos de la inmunización con **HAVRIX®**.

**HAVRIX®** está indicada para una variedad de situaciones (véase **INDICACIONES Y USO**). Las personas que viajan a áreas endémicas o epidémicas deben consultar con respecto a localidades específicas.

Los viajeros deben observar todas las precauciones necesarias para evitar el contacto con alimentos o agua contaminados, o su ingestión.

La duración de la inmunidad tras un esquema de inmunización completo con **HAVRIX®** no ha sido establecida.

**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.

GDS010-IPI06 / GDS011-IPI07

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

*RA*

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
Apoderada

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA GARRALDA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478