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

DISPOSICIÓN Nº 4321

BUENOS AIRES, 25 JUL 2012

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-010512-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A. (CAIF) solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de la vacuna denominada HEBERPENTA L / VACUNA PENTAVALENTE LIQUIDA EN UN SOLO VIAL CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA, HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, que será elaborada en Cuba.

Que lo solicitado se encuadra en la Disposición ANMAT Nº 705/05, la cual se aplica a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas sometidas al trámite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), en la que informa que: a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en su informe; b) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; c) el establecimiento de la firma CAIF, demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) ha tomado la intervención de su competencia emitiendo el informe técnico correspondiente, del cual surge que Heberpenta- L es una vacuna pentavalente líquida, en un solo vial, indicada para la inmunización activa contra la difteria, tétanos, tos ferina (B. Pertussis), hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo b, en niños a partir de los 2 meses de edad.

Que continúa explicando la aludida Dirección que la mencionada vacuna está compuesta por las anatoxinas diftérica y tetánica, células enteras e inactivadas de Bordetella pertussis, conjugado de poliribosilribitol fosfato

sintético de Haemophilus influenzae tipo b (PRP-T) y el antigeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante purificado, adsorbidos en gel de aluminio y disueltos en una solución isotónica de cloruro y fosfato de sodio.

Que indica dicha área técnica que los estudios preclínicos y clínicos constan a foja 641 y 643 del expediente mencionado en el Visto de la presente.

Que en este sentido, agrega, que los estudios clínicos Heberpenta mostraron una elevada inmunogenicidad para los 5 antígenos que la componen, demostrándose en los porcentajes de seroprotección obtenidos (% de vacunados con títulos de anticuerpos protectores) para Hepatitis B (99.5%), tetanos (99.5%), Difteria (99.5%), Pertussis (100.0%) e Hib (98.0%).

Que finalmente, cabe agregar que a fs. 1728/1731 se ha presentado Plan de Gestión de Riesgo, el cual ha sido aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 1732.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

DISPOSICIÓN Nº 4321

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional deEspecialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la vacuna con nombre comercial HEBERPENTA L y nombre/s genérico/s VACUNA PENTAVALENTE LIQUIDA EN UN SOLO VIAL CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA, HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, la que será elaborada en Cuba, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.4., por CAIF COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figurancomo Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y deprospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica del cumplimiento de las Buenas Practicas de Fabricación, consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente según Disposición ANMAT Nº 2819/04, de la o las plantas en la que se realicen, a criterio de esta Administración, los procesos de elaboración críticos.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma CAIF COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 1732.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando

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

DISPOSICIÓN Nº 4321

consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, hacléndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-010512-11-5

DISPOSICIÓN Nº:

4321

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4321

Nombre comercial: HEBERPENTA L.

Nombre/s genérico/s: VACUNA PENTAVALENTE LIQUIDA EN UN SOLO VIAL CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA, HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B.

Forma/s farmacéutica/s: SUSPENSION INYECTABLE.

Industria: CUBANA.

Lugar/es de elaboración: CARRETERA BELTRÁN KM 1 ½, BEJUCAL, LA HABANA, CUBA (CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.

Nombre Comercial: HEBERPENTA L.

Clasificación ATC: J07CA11.

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

4321

Indicación/es autorizada/s: HEBERPENTA- L ESTA INDICADA PARA LA INMUNIZACION ACTIVA CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA (B. PERTUSSIS), HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, EN NIÑOS A PARTIR DE LOS 2 MESES DE EDAD.

Concentración/es: 10 LF de ANATOXINA TETANICA PURIFICADA, 25 LF de ANATOXINA DIFTERICA PURIFICADA, 16 U.O/DOSIS de BORDETELLA PERTUSSIS, 10 MCG de ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B, 10 MCG de PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENSAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ANATOXINA TETANICA PURIFICADA 10 LF, ANATOXINA DIFTERICA PURIFICADA 25 LF, BORDETELLA PERTUSSIS 16 U.O/DOSIS, ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B 10 MCG, PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENSAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA 10 MCG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 4 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 0.5 ML, FOSFATO DE ALUMINIO 0.05 MG, GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO 0.25 MG, DIHIDROGENOFOSFATO DE SODIO DIHIDRATADO 0.31 MG, TIOMERSAL 0.025 MG, HIDROGENOFOSFATO DE DISODIO 0.28 MG.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANATOXINA DIFTERICA Y TETANICA,

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

CELULAS ENTERAS DE BORDETELLA PERTUSSIS, CONJUGADO DE HINFLUENZA, AG DE SUP DE HEP B.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: CAJA 25 FSCOS 0,5ML, 6 CJA 25 FSCOS 0,5ML, 1 FSCO 0,5ML, CJA 10 FSCO 0,5ML.

Contenido por unidad de venta: CAJA DE 25 FRASCOS VIDRIO TIPO X 0,5ML. 6CAJAS DE 25 FRASCOS X 0,5 ML, CAJA DE 10 FRASCOS DE VIDRIO TIPOI X 0,5ML.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR; DESDE: 2 °C. HASTA: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Lugar/es de elaboración: CARRETERA BELTRÁN KM 1 ½, BEJUCAL, LA HABANA, CUBA (CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AV. CASTAÑARES 3322/28/90, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

4321

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4321

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 471

CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A.
HEBERPENTA-L, Vacuna Pentavalente contra la
Difteria,Tetanos,Tos ferina,Hepatitis B
y *Haemophilus influenzae tipo B*
Suspensión para Inyección IM
Proyecto de Rotulo

CAIF

PROYECTO DE ROTULO

Heberpenta®-L

Vacuna pentavalente contra la Difteria, Tétanos, Tos ferina, Hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b

Inyección Intramuscular

Venta Bajo Receta **Industria Cubana**

COMPOSICIÓN

FORMULA

Heberpenta®-L es una suspensión estéril, blanco grisácea y uniforme al agitarse, compuesta por las anatoxinas diftérica y tetánica, células enteras e inactivadas de *Bordetella pertussis*, conjugado de poliribosilribitol fosfato sintético de *Haemophilus influenzae* tipo b (PRP-T) y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante purificado (obtenido por ingeniería genética en el hospedero *Pichia pastoris)*, adsorbidos en gel de aluminio y disueltos en una solución isotónica de cloruro y fosfato de sodio

Componentes	Composición por dosis 0,5 mL
Anatoxina diftérica purificada	25 L.f.
Anatoxina tetánica purificada	10 L.f.
Células enteras e inactivadas de *Bordetella pertussis*	16 U.O.
Proteína antigénica de superficie purificada del virus de la hepatitis B	10 µg
Conjugado de poliribosilribitol fosfato sintético de *Haemophilus influenzae* tipo b (PRP-T)	10 µg
Gel de hidróxido de aluminio (Al^{3+})	0,25 mg
Gel de fosfato de aluminio (Al^{3+})	0,05 mg
Hidrogenofosfato de disodio	0,28 mg
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	0,31 mg
Cloruro de sodio	4 mg
Tiomersal	0,025 mg
Agua para inyección csp	0,5 mL

CAIF S.A.
Dra. Verónica Grimoldi
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 13.075

4321

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 172 MESA DE ENTRADA

CAIF, Compañia Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A.
HEBERPENTA-L, Vacuna Pentavalente contra la
Difteria,Tetanos,Tos ferina,Hepatitis B
y *Haemophilus influenzae tipo B*
Suspensión para inyección IM
Proyecto de Rotulo

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Caja de 25 frASCOS DE vIDRIO TIPO I .Tapon de goma color gris y precinto de aluminio x 0.5 ml (1 dosis = 0.5 ml)

6 cajas de 25 FRASCOS DE VIDRIO TIPO I .tapon de goma color gris y precinto de alumnio x 0.5 ml (1 dosis = 0.5 ml)

1 FRASCO DE VIDRIO TIPO I ,tapon de goma color gris y precinto de aluminio x 0.5 ml (1 dosis = 0.5 ml)

Caja de 10 frascos de vidrio tipo I,tapon de goma color gris y precinto de aluminio x 0.5 ml

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2° C y 8° C. NO CONGELAR

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Laboratorio CAIF, Compañia Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A.
CERTIFICADO N°
Elaborado por
Centro Nacional de Biopreparados, Carretera Beltran Km 1 ½. Bejucal, La Habana, Cuba.
Importado por **Laboratorio CAIF SA**
Dirección Técnica: **Farmacéutica Veronica Paula Grimoldi**
Fecha de última revisión:
Lote:
Vencimiento:

CAIF S.A.
Dra. Verónica Grimoldi
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 16.075

4321

A.N.M.A.T. FOLIO 1738

CAIF

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
HEBERPENTA-L, Vacuna Pentavalente contra la Difteria,Tetanos,Tos ferina,Hepatitis B y *Haemophilus influenzae tipo b*
Suspensión para Inyección IM

PROYECTO DE PROSPECTO

Heberpenta®-L

Vacuna pentavalente contra la Difteria, Tétanos, Tos ferina, Hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b
Inyección Intramuscular

Venta Bajo Receta **Industria Cubana**

FORMULA

Heberpenta®-L es una suspensión estéril, blanco grisácea y uniforme al agitarse, compuesta por las anatoxinas diftérica y tetánica, células enteras e inactivadas de *Bordetella pertussis*, conjugado de poliribosilribitol fosfato sintético de *Haemophilus influenzae* tipo b (PRP-T) y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante purificado (obtenido por ingeniería genética en el hospedero *Pichia pastoris)*, adsorbidos en gel de aluminio y disueltos en una solución isotónica de cloruro y fosfato de sodio

Componentes	Composición por dosis 0,5 mL.	Función	Referencia de calidad
Anatoxina diftérica purificada	25 L.f.	Ingrediente Farmacéutico Activo	Patrón de la OMS WHO TRS 800, 90. Anexo 2
Anatoxina tetánica purificada	10 L.f.	Ingrediente Farmacéutico Activo	Patrón de la OMS WHO TRS 800, 90. Anexo 2
Células enteras e inactivadas de *Bordetella pertussis*	16 U.O.	Ingrediente Farmacéutico Activo	Patrón de la OMS WHO TRS 800, 90. Anexo 2
Proteina antigénica de superficie purificada del virus de la hepatitis B	10 µg	Ingrediente Farmacéutico Activo	Patrón de la OMS WHO TRS 786, 89.
Conjugado de poliribosilribitol fosfato sintético de *Haemophilus influenzae* tipo b (PRP-T)	10 µg	Ingrediente Farmacéutico Activo	Referencias del fabricante
Gel de hidróxido de aluminio (Al^{3+})	0,25 mg	Adyuvante	USP
Gel de fosfato de aluminio (Al^{3+})	0,05 mg	Adyuvante	USP
Hidrogenofosfato de disodio	0,28 mg	Para mantener la fuerza iónica y el pH del medio	USP
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	0,31 mg	Para mantener la fuerza iónica y el pH del medio	USP
Cloruro de sodio	4 mg	Para mantener la fuerza iónica del medio	USP
Tiomersal	0,025 mg	Preservante contra crecimiento microbiano	USP

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Directora Técnica
M.P. 13.148

CAIF
Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 23378825

A.N.M.A.T. FOLIO 1739 MESA DE ENTRADA

Agua para inyección csp	0,5 mL	Disolvente	USP

USP (United States Pharmacopeia)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunización activa contra la difteria, tétanos, tos ferina (*B. pertussis*), hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, en niños a partir de los 2 meses de edad.

Codigo ATC: J07CA11

INDICACIONES

Heberpenta®-L está indicada para la inmunización activa contra la difteria, tétanos, tos ferina (*B. pertussis*), hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, en niños a partir de los 2 meses de edad.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

La Difteria es una enfermedad bacteriana producida por *Corinebacterium difteriae*,cuyas manifestaciones clínicas son resultado de la acción de una exotoxina proveniente de la pared bacteriana.La toxina diftérica es una proteína con peso molecular de 62.000 que consiste en dos fragmentos denominados A y B,el fragmento B es necesario para unirse a la superficie del receptor y penetrar dentro de la celula,el fragmento A es el responsable de la toxicidad y de ejercer esta acción por interferencia enzimática con la síntesis de proteínas,lo que produce finalmente la muerte de la celula.La acción de la toxina diftérica es fundamentalmente ejercida sobre el miocardio,y los nervios periféricos y craneales.
Para que las cepas de *Corinebacterium* sean toxigenicas deben ser infectadas por un virus bacteriano particular,el bacteriófago, este proceso es denominado "conversión lisogenica".La introducción de cepas toxigenicas en la comunidad puede iniciar la epidemia de Difteria por transferencia del bacteriófago a las cepas no toxigenicas hospederas,que se encuentran en las vías respiratorias de los individuos de la comunidad.
Corinebacterium difteriae se adquiere a través del contacto personal con un periodo de incubación que es de 2 a 5 dias.esta enfermedad afecta inicialmente a las amígdalas, la faringe la nariz.En los paises en vías de desarrollo son frecuentes las lesiones en piel que pueden ser indistinguibles de las de impétigo. Las lesiones tardías de la difteria incluyen parálisis motoras y sensoriales de los nervios craneales y perifericos,como asi también Miocarditis.Entre un 5 y un 10 % de los casos son fatales.
Aun cuando los recién nacidos poseen inmunidad pasiva trasmitida por la madre,se conoce que esta comienza a declinar rápidamente y entre los 6 a 12 meses de edad ya el lactante queda completamente expuesto a la enfermedad.
A partir de estudios clínicos observacionales se ha determinado que existen factores que pueden influir en la vulnerabilidad de la personas a padecer la enfermedad,como pueden ser la cantidad y la virulencia del *Corinebacterium difteriae*,asi como el estado del sistema inmune.
En la prevención de la enfermedad ha quedado demostrado que durante la inmunización primaria con tres dosis de DPT (2-4-6 semanas),se estimulan los niveles de anticuerpos contra Difteria considerablemente ,excediendo el nivel mínimo de protección. Después de una serie de vacunación primaria se demostró que entre el 94 y el 100 % de los vacunados quedo con niveles de anticuerpos que excedían los 0.01 UI/mL,con un rango medio entre 0.1 a 1.0 UI/MI.La OMS recomienda el esquema de tres dosis de vacuna 6-10-14 semanas ,el cual muestra similares resultados de seroproteccion.

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Dra. Directora Técnica
M.P. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

A.N.M.A.T. FOLIO 170 MERCADO

La inmunidad contra la Difteria es mediada por anticuerpos conocidos como antitoxinas. Se estima que niveles de antitoxina diftérica ≥0.01 UI/ml produce una inmunidad,así como el estado del sistema inmunidad suficiente para proteger contra la enfermedad, esto quedó demostrado mediante test de neutralización de animales. Aunque se acepta cierto rango de variación, los mismos niveles de antitoxina pueden producir diferentes grados de protección en diferentes personas ya que otros factores, como dosis y virulencia del bacilo, estado inmune de la persona infectada, pueden influir en la vulnerabilidad del individuo.

Las concentraciones de anticuerpos entre 0.01 y 0.09 UI/ml pueden ofrecer una inmunidad básica, en estudios realizados existe una buena correlación de niveles ≥0.1 UI/ml, en determinaciones hechas por ELISA, y los test de neutralización *"In vivo"* en cobayos de la toxina tetánica, por lo que son considerados protectores.

Por otra parte el **Tétanos** es una enfermedad causada por una potente neurotoxina,denominada tétanos espasmina,la cual se produce durante el crecimiento en condiciones anaeróbicas de *Clostridium tetani* no siendo un organismo invasivo,por lo que durante la infección esta se mantiene localizable.La enfermedad generalmente se desencadena por un daño en la piel con la posterior entrada de las esporas del *Clostridium*.En el caso del Tétanos neonatal la infección se desarrolla a través del ombligo,cuando es cortado con instrumentos no esterilizados adecuadamente o solamente contaminados por las esporas del bacilo

La toxina tetánica producida por el *Clostridium* migra hacia el Sistema Nervioso Central por transporte retrogrado a través de los nervios.Esta toxina es neurotrópica,la cual se une a los receptores de los gangliosidos que se encuentran en las terminaciones nerviosas.Cuando la neurotoxina se une al sistema nervioso central no puede liberarse por la presencia de antitoxina tetanica.Esta toxina acumulada en el SNC bloquea la liberación de sustancias neurotrasmisoras inhibidoras como la glicina,Acido Gamma Aminobutirico (GABA) a nivel de la sinapsis neural.

La toxina es sintetizada dentro del *Clostridium tetani* y es un polipetido de cadena simple con un peso molecular de 150.000.Posee un nivel de toxicidad tan elevado que se estima que una cifra tan pequeña como 2,5 microgramos por kilogramo pueden ser letales para un humano.

Se considera que nivel protector mínimo, de la **antitoxina tetánica**, es de 0.01 UI/ml, el mismo esta basado en estudios en animales correlacionado con los síntomas y la muerte de los mismos. Los datos de experimentos realizados en humanos, para determinar los niveles de anticuerpos protectores, son limitados.

La inmunización de los lactantes con tres dosis de DPT los provee de una inmunidad contra el Tétanos que puede ir de 1 a 3 años y el recibir una reactivación o booster puede extenderla

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.P. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

hasta los 6 o 7 años. Se considera que los valores ≥ 0.1 UI/ml ofrecen un alto margen de protección.

El desarrollo de la inmunidad contra el Tetanos,después de la vacunación primaria,se incrementa en grado y en tiempo con el numero de dosis de toxoide tetánico administrado.Con las dos primeras dosis de vacuna las personas quedan deficientemente protegidas,de ahí la importancia de una tercera dosis,es después de esta que se logra una seroproteccion satisfactoria y los valores pueden oscilar entre 1 y 10 UI/Ml,siendo el por ciento de no protegidos insignificante.Con dichos títulos la protección puede durar hasta 5 años,con una cuarta dosis esta se puede prolongar hasta 10 años y con una quinta hasta 20 años.

La *Bordetella* es parte de un grupo de 9 especies conocidas como *B.pertussis.B.bronchiseptica,B parapertussis* (humana*),B.parapertussis* (ovina),*B avium,b hinzii,B holmesii,B trematum,y B petrii.*

Bordetella pertussis.B.bronchiseptica,B parapertussis (humana*),B avium,b hinzii,B holmesii,B trematum,y B petrii.*son patógenas para el humano.

Existen cuatro pasos importantes que relacionan la infección y la enfermedad con los patógenos bacterianos y en especifico con la *B.pertussis* que son 1)ataque,2)evasión de las defensas del huésped,3)daño local,4)manifestaciones sistémicas

Este es un organismo patógeno con múltiples actividades biológicas.En la primer fase de adhesión la bacteria ataca y se adhiere al epitelio ciliado del tracto respiratorio,varios factores están asociados a este fenómeno como son las hemaglutininas filamentosa,fimbrias,toxina pertussis ,la pertactina y los aglutinógenos AGG2 y 3y el lipopolisacarido de la pared bacteriana,asi como las proteínas autotrasportadoras.

La segunda fase es el resultado de la toxina secretada por el germen.Esta toxina se llama PT esta compuesta por 2 subunidades A y B,la subunidad A que es enzimáticamente activa y la B formada por las subunidades desde la S2 hasta la S5 que es un oligomero,el cual se une a los receptores de la células diana.El oligomero B,aunque no es toxico,es necesario para un eficiente unión de la toxina a la celula.Una segunda toxina es Adenilato Ciclasa,una enzima que es secretada en elevadas concentraciones en el espacio extracitoplasmatico.Esta enzima penetra dentro de las células de los mamíferos y probablemente inhiba en unión a la proteína A y B,la actividad bactericida de los neutrofilos,monocitos y de las células asesinas naturales este elemento contribuye al deterioro de las defensas del huésped o produce un defecto directo sobre la mucosa respiratoria.

Durante la tercer fase la *Bordetella* libera otras endotoxinas como el lipopolisacarido de la pared similar otras bacterias gram negativas, así como una toxina termolábil dermato necrótica y citotoxinas traqueal.El lipolisacardio es el responsable de algunos de los eventos adversos que

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Dir. Técnica
M.P. 15.146

A.N.M.A.T. FOLIO 1742 MESA DE ENTRADA

se presentan durante la inmunización contra pertussis,ejemplo de esto es la fiebre,asi como la capacidad antigénica no protectora.

Estudios serológicos muestran que la proporción de personas con IgG contra *B pertussis* se incrementa con la edad,lo cual refleja el contacto con el organismo.El bajo por ciento de niños con anticuerpos los convierte en reservorios potenciales.

Se ha encontrado que la incidencia de Tos Ferina en los menores de 10 años es más marcada en los menores de 1 año.

La vacunación contra *pertussis* se debe iniciar antes de que que ocurra la exposición y a una edad en que el niño sea capaz de responder.La edad es un factor que influye en la respuesta serológica en las vacunas con pertussis celular.Los títulos de anticuerpos son generalmente elevados cuando se eleva la edad en que ocurre la administración de la vacuna.La administración de una dosis de DPT al a alta de la maternidad en recién nacidos 8media de 3.5 días) con dosis respectivas a los 2-4-6 meses no produce mejor respuesta de anti PT,ni anti HF cuando se compara con el esquema que se aplica habitualmente.

El correlato de protección de *pertussis* es una de las áreas de mayor controversia.

Los niños, a los que se les administra vacunas con **pertussis** celular, incrementan los niveles de anticuerpos contra HF, PT, AGG y proteínas de la membrana externa de la bacteria. La duración de la respuesta es directamente proporcional a al número de dosis administradas. Más del 70 % de los niños vacunados con tres dosis de pertussis celular responden con títulos contra las aglutininas de 1:80 o más por micro técnicas o el equivalente de 1:160 por macro técnicas. Las vacunas contra *B. pertussis* deben administrarse tan pronto como el lactante pueda responder y antes de someterse a la exposición al germen. Los estudios epidemiológicos de eficacia sugieren que se necesitan al menos 3 dosis para producir una inmunidad efectiva en la infancia precoz.

Otro antígeno que compone la vacuna es el polisacárido,polibosilribitolfosfato (PRP),de la pared de *Haemophilus influenzae* (Hib).Es conocida que la mayoría de las formas clínicas se reportan fundamentalmente en los niños menores de 2 años y particularmente en los lactantes.*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo Gram negativo,familia *Pasteurellacese*,encapsulado ,con 6 serotipos (a,b.c,d,e y f) cepas no tipificables ni encapsuladas,estas ultimas pueden ser las causantes de la septicemia neonatal,habitualmente aerobio,pero puede ser un anaerobio facultatitvo.Es un huésped habitual del árbol respiratorio del ser humano y a partir de ahí se disemina generando infecciones locales como:otitis,epiglotitis,neumonía,celulitis periorbital,pericarditis,sinusistis,osteomielits o sistémicos como la septicemia siendo el serotipo b causante de este tipo de infección en el 95 5 de los casos.Un 5 5 de los niños con meningitis por HIB fallecen a pesar del tratamiento adecuado y entre un 20 y 40% quedan con incapacidades visuales,auditivas y trastornos del

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.P. 15.348

aprendizaje.Las cepas no encapsuladas juegan un papel predominante en las infecciones de mucosas como sinusitis,otitis,e infecciones del tracto respiratorio inferior y en algunos casos del huésped inmunocomprometidos causar sepsis generalizada.En el caso de niños con infecciones de forma global fallecen entre el 3 y el 20% a pesar de aplicársele el tratamiento adecuado.

Las edades más afectadas por Hib se encuentran entre los 4 y 18 meses aunque se han registrado casos en menores de 3 meses y mayores de 5 años.El estado de portador está relacionado con la edad de lo que podría inferirse que debe estar en relación con la inmadurez del estado inmunológico del paciente y dicho estado puede ir desde un 2 hasta un 30% de la población infantil dependiendo del país,las localidades geográficas y su circulación viral.

Entre 1-2 años el estadio de portador cae de un 25% a 12 % después del establecimiento de la vacunación.Sin embargo en la era de las vacunas conjugadas ya se han encontrado reportes de enfermedad invasiva por Hib no b encapsulado reflejando el desplazamiento del serotipo.

La causa más aceptada seria la ausencia de anticuerpos bactericidas contra el polisacárido capsular de *H influenzae*.Estos son adquiridos entre los 2 y 5 años de edad,mientras que antes de los 6 meses se mantiene parte de los anticuerpos maternos.Durante los primeros meses es rara la infección Hib debido a la IgG especifica contra el PRP que atraviesa la barrera placentaria,al disminuir las concentraciones de esta la incidencia de la enfermedad se eleva para luego disminuir nuevamente después de los 5 años y durante la adultez ocurriendo un nuevo incremento hacia la ancianidad.Una de la las causas de la susceptibilidad de los niños a la enfermedad invasiva es la deficiente respuesta de estos a a generar inmunogenicidad contra antígenos (PRP) T-Independiente y no es hasta después de los 18 meses de edad en que es capaz de dar una respuesta solida.

Se ha comprobado que los anticuerpos contra el PRP (anti-PRP) se correlacionan con la protección contra la enfermedad por **Hib**.Lacapsula que rodea Hib esta conformada por pentosas,polímeros de ribosil-ribitol fosfato,este germen encapsulado penetra a través del epitelio de las mucosas respiratorias e invade los capilares directamente con lo cual se desarrolla la capacidad invasiva,cuando *H influenzae* tiene una capsula conformada con hexosas mas que de pentosas se pierde la capacidad invasiva,esta diferencia patogénica no es bien comprendida en la actualidad.La capacidad antifagocitica de la capsula previene la activación de la vía alternativa del complemento (C3b) penetrando en el torrente sanguíneo y el liquido cefalorraquídeo sin que se le acoplen fagocitos ni se desencadene una respuesta inflamatoria o provocando una bacteriólisis mediada por complemento,los estudios in vitro han demostrado la capacidad de la capsula de *H.influenzae* para resistir la fagocitosis y el ataque y muerte del germen mediado por el complemento.Es por esta razón que el anticuerpo anticapsular generado por la vacunación sea capaz de promover la fagocitosis (via interacción Fc con otras

CAIF
Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co - Dirección Técnica
M.P. 15.148

celular) y bacteriólisis 8por la unión al complemento9 para generar una protección definitiva efectiva contra los gérmenes encapsulados.

Al igual que otros antígenos polisacáridos ,derivados de otras bacterias ,el PRP es clasificado como antígeno T-independiente estimulado solo y directamente las células B sin ayuda de las células T,por lo que son deficientemente inmunogenicos en niños.Esta es una de las razones por la cual los niños son muy sensibles a la enfermedad invasiva ya que no hasta los 18 meses de edad en que el niño está en condiciones de dar una repuesta robusta al PRP.

Es el *H influenzae* tipo b el más virulento y está presente en el 95%de los cultivos de sangre y en las infecciones meníngeas. Tanto la respuesta celular como humoral (IgM,IgG,IgA) juega un papel importante en la protección, tanto d ela enfermedad como la vacunación puede generar este tipo de respuesta.Dentro de la subclases la IgG2 y la IgG1 son las que con mas frecuencias se elevan posteriores a una infección. estos anticuerpos contra el polisacárido capsular (PRP) o contra proteínas de membrana externa son capaces de inducir a a actividad bactericida la unión al complemento y fagocitosis.Los valores de referencia (títulos de anticuerpo contra el PRP) para que el ser humano quede protegido contra el *H influenza* están bien definidos así que valores de anticuerpos≥ a 15 microgramos y ≥ a 1microgramo/mL se consideran que generan protección a corto y largo plazo contra la enfermedad invasiva.

Los títulos de anticuerpos anti-PRP>1 µg/ml se asocian a protección duradera contra la infección.

Al conocerse que los linfocitos T cooperadores eran capaces de aumentar las respuestas de anticuerpos a muchos antígenos de naturaleza proteica (antígenos T dependientes) y con el fin de obtener una mayor inmunogenicidad contra Hib en los menores de 18 meses, se procedió a conjugar el PRP con una fracción proteínica (proteína transportadora) lo que transformó el comportamiento timo independiente del PRP en timo dependiente, y de esta manera se obtuvo una respuesta inmunológica mayor a partir de los dos meses de edad, produciéndose una respuesta anamnésica de anticuerpos cuando se administraban dosis de refuerzo.

La necesidad de vacunas combinadas que también generan protección contra el virus de la Hepatitis B está determinada por el problema de Salud que este genera a nivel mundial.En la actualidad unos 360 millones de pacientes infectados crónicamente con elevado riesgo de morir ya sea por cirrosis hepática o hepatocarcinoma.Los humanos son el único reservorio del virus,el mismo es transmitido por vía percutánea y a atraves de las mucosas expuesta a sangre,semen y secreciones vaginales.El antígeno de superficie (HBsAg) se detecta en sangre entre los 30 y 60 días posteriores a al infección y entre un 7 y un 40% se asocia con la presencia en sangre de HBeAg lo cual se asocia a un alto índice de infectividad.Al menos que se vacune al nacer,un niño recién nacido,de madre positiva a HBe Ag continuara crónicamente infectado.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.P. 13.146

La prevalencia en un área o región o presencia de HBsAg en la población general es mayor o igual al 8 por ciento es considerada como alta y en estas regiones la trasmisión de madre a hijo ,persona a persona en la infancia temprana es muy frecuente,entre 2-7 % moderada y una población con menos del 2% se considera que tiene una endemicidad baja en estas áreas la mayor frecuencia de transmisión es mediante relaciones sexuales y el uso de agujas contaminadas por adictos a las drogas,aunque otros tipos de transmisiones pueden ocurrir.

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia de los *Hepdnaviridae*,el virus es capaz de replicarse en hepatocitos de seres humanos y primates superior pero no crece en cultivo celulares artificiales.El HBsAg es una lipoproteína de la capsula que envuelve al mismo.

La evolución clínica de la hepatitis B puede ir desde el cuadro asintomático,hasta la hepatitis B Aguda,evolucionar hacia la forma crónica o hacia la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma celular.La evolución depende de la edad,asi la hepatitis aguda ocurre entre el 1% de la Infección perinatal,en el 10% de los casos que se presenta en niños de entre 1-5 años y en el 30 % en los mayores de 5 años.Un 0.1 a 0.6 % de los casos se presentan en forma de hepatitis fulminante con un 70% de mortalidad.La infección crónica esta inversamente relacionada con la edad de adquisición,en los pacientes que adquieren la infección en periodo perinatal la posibilidad de evolucionar hacia la cronicidad es de un 80 a un 90 % ,las posibilidades disminuyen a un 30 % si la infección se adquiere antes de los 6 años y se reduce a solo un 5% si se adquiere en la adultez.

Clínicamente es imposible diferenciar la hepatitis B de las otras hepatitis virales por lo que se debe acudir a los estudios serológicos. En la fase aguda se encuentra HBsAg y posteriormente ocurre aclaramiento de este y altos títulos de IGM contra el antígeno del núcleo HBsAG esto es posible debido a que hay una etapa altamente replicativa del virus .El diagnostico de cronicidad se confirma tras la persistencia,por mas de 6 meses del HBsAg sin que tenga que persistir el HBcAg completamente ,es el HBsAg el marcador fundamental de cronicidad y de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma u enfermedad hepática crónica por otra parte la presencia de HBc Ag nos indica que la sangre y los fluidos corporales son altamente infectivos.

La tolerancia inmunológica hacia antígenos virales adquiridos al nacer juega un papel importante en la hepatitis B neonatal sin embargo el mecanismo subyacente por el cual se evoluciona hacia la cronicidad no es bien comprendido ni definido.

Con la vacunación estándar contra la hepatitis B,se buscan titulos anticuerpos protectores contra el HBsAg mayor o igual a 10 UI/litro los cuales se correlacionan con inducción de las respuestas de las células T auxiliadoras que median entre la memoria de las células B.No obstante la titulación de anticuerpos en sangre ,después de los vacunados,no está asociado a

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.P. 15.148

no respuesta inmune adecuada ante la posibilidad de un reto pues se ha observado la capacidad del individuo para genera una respuesta inmunológica adecuada.

La infección por el virus de la **hepatitis B** puede prevenirse por medio de la inmunización con vacunas que contienen al antígeno de superficie viral (AgsHB) e inducen anticuerpos protectores (antiHBs). La vacunación estándar contra la hepatitis B induce, en la gran mayoría de los casos, un título de anticuerpos antiHBs protector mayor o igual a 10 Unidades Internacionales/litro (UI/L). El título de anticuerpos tras la administración de tres dosis de vacuna oscila normalmente entre 0 UI/L y más de 10 000 UI/L. La aplicación del esquema vacunal de tres dosis de vacuna antihepatitis B y la consideración de niveles de anticuerpos antiHBs por encima de 10 UI/L como inmuno-protectores son los dos axiomas comúnmente aceptados por las recomendaciones de la comunidad científica internacional. Los máximos niveles de anticuerpos antiHBs alcanzados después de terminado un esquema son predictores de la persistencia del antiHBs, pues las cifras caen 6 veces entre los 9 y 18 meses y declina después de forma más lenta.

Los estudios clínicos HEBERPENTA mostraron una elevada inmunogenicidad para los 5 antígenos que la componen, demostrándose en los porcentajes de seroproteccion obtenidos (% de vacunados con títulos de anticuerpos protectores) para **Hepatitis B** (99.5%), **Tetanos** (99.5%), **Difteria** (99.5%), **Pertussis** (100.0%) y **Hib** (98.0%).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Heberpenta®-L se encuentra disponible en bulbos de 1 mL que contienen 1 dosis infantil de 0,5 mL.

Cada dosis está constituida por 25 L.f. de anatoxina diftérica, 10 L.f. de anatoxina tetánica, 16 U.O. de células enteras e inactivadas de *Bordetella pertussis*, 10 µg de PRP-T y 10 µg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Dosificación:

Se debe administrar una dosis de 0,5 mL de vacuna **Heberpenta®-L.**

Vía de administración:

Heberpenta®-L se administra por **INYECCIÓN INTRAMUSCULAR** profunda.

La vacuna se administra en el tercio medio de la región anterolateral externa del muslo en los niños a partir de los 2 meses de edad y en el músculo deltoides en niños mayores de 24 meses.

NO DEBE ADMINISTRARSE POR INYECCIÓN ENDOVENOSA *Esquemas de administración:*

CAIF
Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.P. 15.146

- La vacunación primaria con **Heberpenta®-L** consta de tres dosis de vacuna que se administran en los seis primeros meses de vida.

  La vacuna se aplica a partir de los dos meses de edad. El intervalo recomendado entre las dosis es de 8 semanas.

  El esquema recomendado es de tres dosis de 0,5 mL administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad.

- Adicionalmente, en los países donde se considere conveniente administrar la vacuna de hepatitis B al nacer, el esquema recomendado será:

  Una dosis de vacuna de hepatitis B al nacer, seguida de las tres dosis de **Heberpenta®-L** administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad.

Dosis de refuerzo:

Se recomienda la aplicación de una dosis de refuerzo con la vacuna **Heberpenta®-L**, entre los 15 y 18 meses de edad, a los niños que **NO** recibieron vacuna de hepatitis B al nacer.

Se recomienda la aplicación de una dosis de refuerzo con las vacunas **DPT** y **Quimi-Hib®**, entre los 15 y 18 meses de edad, a los niños que **SÍ** recibieron la vacuna de hepatitis B al nacer.

CONTRAINDICACIONES

La vacuna **Heberpenta®-L** no debe administrarse a niños mayores de 7 años, ni en adultos, porque pueden producirse reacciones a la anatoxina diftérica o al componente de *pertussis*.

Heberpenta®-L no debe administrarse a personas con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la vacuna, ni a personas que hayan mostrado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de vacunas anti-diftéricas, anti-tetánicas, anti-*pertussis*, anti-hepatitis B o anti-*Haemophilus influenzae* tipo b.

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de **Heberpenta®-L** en personas que padecen enfermedades febriles graves y agudas.

Heberpenta®-L está contraindicada si el niño padeció una encefalopatía de etiología desconocida, que apareció en los 7 días siguientes a una vacunación previa con una vacuna que contenía *pertussis*. En estas circunstancias, el ciclo de vacunación pudiera continuarse con vacunas de DT, HB y Hib.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.P. 15.148

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

Si la vacuna **Heberpenta®-L** es utilizada en niños que en el momento de la inmunización estén o hayan recibido recientemente terapia inmunosupresora, o padezcan de enfermedades malignas o su sistema inmunológico está debilitado por cualquier causa, puede que no se obtenga la respuesta inmunológica esperada.

Como con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con **Heberpenta®-L** no proteja al 100 % de los individuos susceptibles.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Si bien los estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratogénicos y hasta el momento no se ha descripto ningún efecto nocivo en la especie humana, esto es insuficiente para excluir todo riesgo, por lo cual se desaconseja su administración durante el embarazo.

Lactancia:Debido a la ausencia de conocimientos sobre el paso a la leche materna ,su uso durante la lactancia no esta recomendado.

PRECAUCIONES

Se debe evaluar la posibilidad de reacciones alérgicas en individuos sensibles a los componentes de la vacuna.

Como en todas las vacunas, es importante disponer de una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1000) para uso inmediato en caso de anafilaxis o de una reacción aguda de hipersensibilidad posterior a la vacunación. Por esta razón, es recomendable mantener al niño bajo observación médica en los 30 minutos posteriores a la administración de la vacuna

La decisión de administrar dosis posteriores de vacuna **Heberpenta®-L** debe valorarse con mucho cuidado y analizando la relación riesgo/beneficio, en niños con antecedentes previos de algunas de las reacciones siguientes, en las cuarenta y ocho horas posteriores a una dosis de **Heberpenta®-L**:

- Temperatura > 40,0 °C, no debida a otra causa identificable
- Colapso o estado similar al "shock" (episodio de hipotonía-hiporrespuesta)
- Llanto persistente (de duración > 3 horas)

Esta misma valoración debe hacerse si el niño presentó convulsiones, con o sin fiebre, en los tres días posteriores a la administración de una dosis de **Heberpenta®-L**.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
CD - Directora Técnica
M.P. 15.148

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA D. ENTRADA

Las contraindicaciones adoptadas por las autoridades de salud pública de cada país deben reflejar un equilibrio entre el riesgo de la vacuna y el riesgo de la enfermedad, ya que el riesgo de la vacuna es extremadamente bajo en comparación con el riesgo de estas enfermedades en muchos países en vías de desarrollo.

INTERACCIONES

Aunque todavía no se dispone de información suficiente de la interacción de **Heberpenta®-L** con otras vacunas, es habitual en la vacunación pediátrica la aplicación simultánea de diferentes vacunas que usan el mismo esquema de administración.

En ese caso, las vacunas deben administrarse por separado, en sitios diferentes y con jeringuillas distintas.

REACCIONES ADVERSAS

La experiencia clínica con la vacuna **Heberpenta®-L** aplicada en lactantes, evidencia que la mayor proporción de eventos adversos ocurre entre las 24 a 48 horas posteriores a la administración de la vacuna, fundamentalmente en las primeras 24 horas.

A su vez, la frecuencia de registro de eventos adversos es mayor luego de la aplicación de la primera dosis del esquema de vacunación y disminuye tras la aplicación de las dosis posteriores.

Existe un marcado predominio de los eventos adversos sistémicos sobre los locales a nivel del sitio de inyección.

Tras la administración de **Heberpenta®-L** los eventos adversos predominantes son: la fiebre (temperatura axilar superior a 37,5 °C) y la febrícula (temperatura axilar entre 37,1 y 37,4 °C), con una frecuencia de alrededor del 40 % del total de vacunados.

Otros eventos sistémicos que también pueden registrarse luego de la administración de la vacuna son: irritabilidad, pérdida de apetito, vómitos, diarreas, somnolencia, rash, reacciones a A nivel local en el sitio de inyección se registran con una frecuencia de alrededor del 1 %, con relación al total de dosis administradas, dolor a la palpación, eritema e induración. Estas reacciones son usualmente localizadas y no requieren tratamiento. Las reacciones locales severas y los abscesos a nivel del sitio de inoculación son eventos muy raros, asociados a una mala técnica en la aplicación de la vacuna.

En general predominan los eventos adversos leves, que ceden en corto tiempo sin necesidad de tratamiento.

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Dra. - Directora Técnica
M.P. 15.146

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

A.N.M.A.T. FOLIO 1750 MESA D. ADM.

En las visitas de control posteriores a la vacunación realizada a niños que presentaron reacciones adversas de mayor intensidad se ha observado total recuperación, sin secuelas persistentes.

Para vacunas con los mismos componentes que **Heberpenta®-L** se han descrito otros eventos raros como el episodio de hipotonía-hiporrespuesta (colapso o estado similar al "shock"), caracterizado por palidez, cianosis, hipotonía e hipo-responsividad, que aparece con más frecuencia en las primeras 48 horas de administrada la vacuna. En la experiencia clínica con **Heberpenta®-L** eventos de este tipo pueden ocurrir con una frecuencia muy baja (menos del 0,005 %).

El llanto persistente (de duración > 3 horas), se registra con una frecuencia inferior al 0,05 %.

La fiebre igual o superior a los 40 °C se registra con una frecuencia inferior al 0,005 %.

Pueden ocurrir convulsiones, generalmente asociadas a la presencia de fiebre (menos del 0,005 %).

INSTRUCCIONES ADICIONALES PARA SU USO

AGITE BIEN EL FRASCO DE VIDRIO TIPO 1 antes de extraer cada dosis para distribuir uniformemente la suspensión. Para extraer las dosis no se debe retirar el sello de aluminio ni el tapón de goma que cierra herméticamente.

Antes de su administración, la vacuna **Heberpenta®-L** debe ser inspeccionada visualmente para comprobar que no haya ninguna partícula extraña o variación en las características organolépticas, las que deben corresponder con una suspensión blanco-grisácea y homogénea luego de ser agitada. En caso de observarse algún cambio o la presencia de material extraño dentro del bulbo, la vacuna debe desecharse.

Como en todas las vacunas, cada dosis se debe extraer con una aguja y jeringuilla estériles, bajo condiciones asépticas estrictas, tomando todas las precauciones para evitar contaminar el contenido.

Sobredosificación
Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

PRESENTACIÓN

Heberpenta®-L se presenta en:

CAJA DE 25 FRASCOS DE VIDRIO TIPO I .TAPON DE GOMA COLOR GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO X 0.5 ML (1 DOSIS = 0.5 ML)

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.P. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

M.N.A.A.P. FOLIO 1751 MESA D ENTRADA

CAIF

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
HEBERPENTA-L, Vacuna Pentavalente contra la Difteria,Tetanos,Tos ferina,Hepatitis B y *Haemophilus influenzae tipo b*
Suspensión para Inyección IM

6 CAJAS DE 25 FRASCOS DE VIDRIO TIPO I ,TAPON DE GOMA COLOR GRIS Y PRECINTO DE ALUMNIO X 0.5 ML (1 DOSIS = 0.5 ML)

1 FRASCO DE VIDRIO TIPO I ,TAPON DE GOMA COLOR GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO X 0.5 ML (1 DOSIS = 0.5 ML)

CAJA DE 10 FRASCOS DE VIDRIO TIPO I,TAPON DE GOMA COLOR GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO X 0.5 ML

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Heberpenta®-L **debe almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C.**
La fecha de vencimiento para el producto se indica en la etiqueta y el estuche del producto.
NO CONGELE. No se debe usar el producto que ha sido expuesto a la congelación.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A.
CERTIFICADO N°
Elaborado por
Centro Nacional de Biopreparados, Carretera Beltran Km 1 ½. Bejucal, La Habana. Cuba.
Importado por **Laboratorio CAIF SA**
Dirección Técnica: **Farmacéutica Veronica Paula Grimoldi**
Fecha de última revisión: **05-2011**
Lote:
Vencimiento:

CAIF S.A.
María Bernarda Belay
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.P. 15.146

CAIF
Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010512-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4321, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.4, por CAIF COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: HEBERPENTA L.

Nombre/s genérico/s: VACUNA PENTAVALENTE LIQUIDA EN UN SOLO VIAL CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA, HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B.

Forma/s farmacéutica/s: SUSPENSION INYECTABLE.

Industria: CUBANA.

Lugar/es de elaboración: CARRETERA BELTRÁN KM 1 ½, BEJUCAL, LA HABANA, CUBA (CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS).

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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.

Nombre Comercial: HEBERPENTA L.

Clasificación ATC: J07CA11.

Indicación/es autorizada/s: HEBERPENTA- L ESTA INDICADA PARA LA INMUNIZACION ACTIVA CONTRA LA DIFTERIA, TETANOS, TOS FERINA (B. PERTUSSIS), HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, EN NIÑOS A PARTIR DE LOS 2 MESES DE EDAD.

Concentración/es: 10 LF de ANATOXINA TETANICA PURIFICADA, 25 LF de ANATOXINA DIFTERICA PURIFICADA, 16 U.O/DOSIS de BORDETELLA PERTUSSIS, 10 MCG de ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B, 10 MCG de PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENSAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ANATOXINA TETANICA PURIFICADA 10 LF, ANATOXINA DIFTERICA PURIFICADA 25 LF, BORDETELLA PERTUSSIS 16 U.O/DOSIS, ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B 10 MCG, PRP SINTETICO HAEMOPHILUS INFLUENSAE TIPO B CONJUGADO A PROTEINA TETANICA 10 MCG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 4 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 0.5 ML, FOSFATO DE ALUMINIO 0.05 MG, GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO 0.25 MG, DIHIDROGENOFOSFATO DE SODIO DIHIDRATADO 0.31 MG, TIOMERSAL 0.025 MG, HIDROGENOFOSFATO DE DISODIO 0.28 MG.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANATOXINA DIFTERICA Y TETANICA, CELULAS ENTERAS DE BORDETELLA PERTUSSIS, CONJUGADO DE HINFLUENZA, AG DE SUP DE HEP B.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: CAJA 25 FSCOS 0,5ML, 6 CJA 25 FSCOS 0,5ML, 1 FSCO 0,5ML, CJA 10 FSCO 0,5ML.

Contenido por unidad de venta: CAJA DE 25 FRASCOS VIDRIO TIPO X 0,5ML. 6CAJAS DE 25 FRASCOS X 0,5 ML, CAJA DE 10 FRASCOS DE VIDRIO TIPOI X 0,5ML.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR; DESDE: 2 °C. HASTA: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Lugar/es de elaboración: CARRETERA BELTRÁN KM 1 ½, BEJUCAL, LA HABANA, CUBA (CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS).

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

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AV. CASTAÑARES 3322/28/90, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a CAIF COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A. el Certificado Nº 56795, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 25 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

4321

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.