Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 1786

BUENOS AIRES, 18 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-000481-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita autorización de nuevos proyectos de prospectos para las Especialidades Medicinales denominadas ENGERIX-B Y ENGERIX-B PEDIATRICO/ VACUNAS ADN RECOMBINANTES CONTRA LA HEPATITIS B, Forma farmacéutica: INYECTABLE, autorizadas por los Certificados N° 38.690 y 42.122 respectivamente

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

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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 1786

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 6077/97.

Que a fojas 105 y 106 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. los textos de los proyectos de prospectos que obran en los documentos denominados Proyectos de prospectos obrantes a fojas 3 a 29 para la especialidad medicinal ENGERIX-B y ENGERIX-B PEDIATRICO, anulando los anteriores y desglosando el de fojas 3 a 11.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados N°

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 1 786

38.690 y 42.122, cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE Nº 1-47-000481/14-1

DISPOSICIÓN Nº 1 786

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1 786

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ENGERIX®-B
ENGERIX®-B PEDIÁTRICO
VACUNA ADN RECOMBINANTE CONTRA LA HEPATITIS B
Proteína de antígeno de superficie purificado
adsorbido en Hidróxido de Aluminio
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta — Industria Belga

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada dosis de 1,0 ml de **ENGERIX®-B** contiene:
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) 20 µg; Hidróxido de aluminio (expresado como Óxido de aluminio) 0,95 mg; Cloruro de sodio máx. 9,00 mg; Fosfato disódico dihidratado máx. 0,98 mg; Fosfato monosódico dihidratado máx. 0,71 mg; Agua para inyección c.s.p. 1,0 ml.
Cada dosis de 0,5 ml de **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** contiene:
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) 10 µg; Hidróxido de aluminio (expresado como Óxido de aluminio) 0,475 mg; Cloruro de sodio máx. 4,50 mg; Fosfato disódico dihidratado máx. 0,49 mg; Fosfato monosódico dihidratado máx. 0,36 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Vacuna ADN recombinante contra la hepatitis B (código ATC J07BC01).

DESCRIPCIÓN:
La vacuna contra la hepatitis B **ENGERIX®-B** es una suspensión estéril que contiene el principal antígeno de superficie purificado del virus, producido mediante tecnología de ADN recombinante, adsorbido en hidróxido de aluminio.
El antígeno es producido por ingeniería genética mediante el cultivo de células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), que transportan el gen que codifica el principal antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBV).
Este antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), expresado en las células de levadura, es purificado en diversas etapas físico - químicas.
El HBsAg se aglutina espontáneamente en ausencia de tratamiento químico en partículas esféricas de 20 nm de diámetro promedio, que contienen polipéptidos de HBsAg no glucosilados y una matriz de lípidos compuesta principalmente por fosfolípidos. Numerosas pruebas han demostrado que estas partículas presentan las propiedades características del HBsAg natural.
La vacuna es altamente purificada y responde a las normas de la OMS aplicables a las vacunas recombinantes contra la hepatitis B. No se utiliza ninguna sustancia de origen humano en su fabricación.
La dosis de 1 ml de **ENGERIX®-B** contiene 20 µg de HBsAg.
La dosis de 0,5 ml de **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** contiene 10 µg de HBsAg.

INDICACIONES:
ENGERIX®-B y **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** están indicadas para la inmunización activa contra la infección por el virus de la hepatitis B (HBV), causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren expuestos a riesgo de infección por HBV.
Dado que la hepatitis D (provocada por el agente delta) no se produce en ausencia de infección por hepatitis B, puede esperarse que la vacunación con **ENGERIX®-B** prevenga asimismo la hepatitis D.
Grupos identificados como expuestos a alto riesgo de infección:

- **Personal de la salud:** Cirujanos orales, dentistas; médicos y cirujanos; enfermeros, enfermeros dentales, higienistas dentales; personal paramédico en contacto estrecho con pacientes; personal de unidades de hemodiálisis, hematología y oncología; personal de laboratorio que manipula sangre y otras muestras clínicas; personal de emergencias y de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassera
Apoderada

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

1 786

primeros auxilios; personal de ambulancias; personal de bancos de sangre y de fraccionamiento de plasma; personal de limpieza de hospitales que manipulen desechos; pedicuros; personal de funerarias y embalsamadores.

- **Pacientes que reciben frecuentemente transfusiones de sangre y/o productos hemoderivados:** Pacientes en unidades de hemodiálisis y oncología, pacientes con talasemia, anemia de células falciformes, cirrosis hepática, hemofilia, y pacientes que reciban con frecuencia transfusiones de sangre o concentrados de factores de la coagulación, pacientes transplantados.
- **Hijos de madres portadoras del HBV.**
- **Personal y residentes de instituciones:** Personas que tienen contactos frecuentes y/o estrechos con grupos de alto riesgo: Prisioneros y personal de penitenciarías; residentes y personal de instituciones para deficientes mentales.
- **Personas expuestas a alto riesgo, debido a sus prácticas sexuales:** Personas con múltiples parejas sexuales, pacientes con antecedente de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), personas que consultan por una ITS, trabajadoras del sexo.
- **Personas adictas a drogas intravenosas.**
- **Viajeros que se dirigen a regiones donde el HBV es altamente endémico.**
- **Personas oriundas de regiones donde el HBV es altamente endémico:** Adoptados, inmigrantes y refugiados.
- **Pacientes que deben someterse a un transplante de órgano.**
- **Otros**: Personal de policía, bomberos, fuerzas armadas y cualquier persona que debido a su trabajo o estilo de vida corre el riesgo de estar expuesta al HBV.
- **Contactos familiares de cualquiera de los grupos precitados, y de pacientes con infección aguda o crónica por HBV.**
- **Pacientes portadores del virus de la Hepatitis C, no inmunizados contra la Hepatitis B.**

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
ENGERIX®-B induce anticuerpos humorales específicos (anti-HBs) contra antígenos de superficie de la hepatitis B (HBsAg). La concentración de anticuerpos anti-HBs ≥10 UI/l equivale a protección contra la infección por HBV.

Eficacia protectora:
En grupos de riesgo:
Los estudios demostraron una eficacia protectora entre 95% y 100% en neonatos, niños y adultos expuestos a riesgo.

Se demostró una eficacia protectora de 95% en neonatos de madres HBeAg positivo, inmunizados según esquemas 0 – 1 – 2 – 12 meses o 0 – 1 – 6 meses, sin la administración concomitante de Ig antiHB, al nacimiento. No obstante, la administración simultánea de Gamaglobulina Hiperinmune antiHB y vacuna al nacimiento aumentó la eficacia protectora a 98%.

Veinte años luego de la vacunación primaria durante la infancia, los sujetos nacidos de madres quienes eran portadoras de HBV, recibieron una dosis desafío de **ENGERIX®-B**. Un mes después, al menos el 93% de los sujetos (N=75) montaron una respuesta anamnésica demostrando memoria inmune.

En sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal:
La tabla siguiente resume las tasas de seroprotección (o sea porcentajes de sujetos con ~~títulos~~ concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥10 UI/l) obtenidas en los estudios clínicos con los diferentes esquemas mencionados en **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**:

Población	Esquema	Tasas de seroprotección
Sujetos sanos	0, 1, 6 meses	Al mes 7: ≥96%
	0, 1, 2 – 12 meses	Al mes 1: 15% Al mes 3: 89% Al mes 13: 95,8%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

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

1 786

Sujetos sanos de 16 años de edad en adelante	0, 7, 21 días – 12 meses	Al día 28: 65,2% Al mes 2: 76% Al mes 13: 98,6%
Pacientes de 16 años de edad en adelante con insuficiencia renal incluyendo pacientes en hemodiálisis	0, 1, 2, 6 meses (2 x 20 µg)	Al mes 3: 55,4% Al mes 7: 87,1%

Las tasas de seroprotección (SP) (Porcentaje de sujetos que presentan un título de anticuerpos igual o superior a 10 UI/l) obtenidos luego de los dos esquemas propuestos para los pacientes de 11 a 15 años cumplidos fueron evaluadas hasta 66 meses luego de la primera dosis de la vacunación primaria y se presentan en la siguiente tabla:

Grupo de vacunas	Anti-HBs Mes 2 SP (%)	Anti-HBs Mes 6 SP (%)	Anti-HBs Mes 7 SP (%)	Anti-HBs Mes 30 SP (%)	Anti-HBs Mes 42 SP (%)	Anti-HBs Mes 54 SP (%)	Anti-HBs Mes 66 SP (%)
ENGERIX®-B PEDIÁTRICO 10 µg (esquema 0, 1, 6 meses)	55,8	87,6	98,2	96,9	92,5	94,7	91,4
ENGERIX®-B conteniendo 20 µg (esquema 0, 6 meses)	11,3	26,4	96,7	87,1	83,7	84,4	79,5

Esta información muestra que la vacunación primaria con **ENGERIX®-B** induce anticuerpos circulantes anti-HBs que persisten por al menos 66 meses. Luego de tener el esquema de vacunación completo, a cada momento evaluado en el tiempo no hay una diferencia clínicamente significativa en las tasas de seroprotección cuando se comparan los dos grupos de vacunación. De hecho, todos los sujetos en ambos grupos de vacunación (incluyendo sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs <10 UI/l) recibieron una dosis de desafío 72 a 78 meses luego de la vacunación primaria. Un mes después de la dosis de desafío, todos los sujetos montaron una respuesta anamnésica a la dosis de desafío y demostraron estar seroprotegidos (es decir, concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥10 UI/l). Esta información sugiere que la protección contra hepatitis B puede generar memoria inmune en todos los sujetos quienes respondieron a la vacunación primaria pero perdieron los niveles de seroprotección de anticuerpos anti-HBs.

Nuevo desafío en sujetos sanos
Sujetos (N=284) de 12 a 13 años de edad vacunados durante la infancia con 3 dosis de **ENGERIX®-B** recibieron una dosis desafío. Un mes después, 98,9% de los sujetos mostraron ser seroprotegidos.

Reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños: Se demostró un vínculo directo entre la infección por Hepatitis B y la aparición de carcinoma hepatocelular.
La prevención de la Hepatitis B lleva a una reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular, como pudo observarse en niños de 6 a 14 años de edad, en Taiwan.

Propiedades farmacocinéticas:
Para vacunas no se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Dosificación:
Adultos y mayores de 15 años: Se recomienda administrar la dosis de 1 ml de **ENGERIX®-B** conteniendo 20 µg de HBsAg.
Desde el nacimiento hasta 15 años de edad inclusive: Se recomienda administrar la dosis de 0,5 ml de **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** conteniendo 10 µg de HBsAg. Sin embargo, en niños de 11 a 15 años puede utilizarse la dosis de 20 µg en un esquema de dos dosis cuando sea

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Sgasserra
Apoderada

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

1 786

riesgo de infección por el virus de hepatitis B durante el período de vacunación sea bajo y cuando pueda asegurarse el cumplimiento completo del esquema de vacunación. (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**)

Esquema de Inmunización Primaria:
Pueden recomendarse dos esquemas de inmunización primaria:

- Un esquema 0, 1 y 6 meses (el día de elección, al mes y a los 6 meses), el cual confiere una protección óptima al 7mo mes y produce títulos altos de anticuerpos.
- Un esquema rápido de inmunización: El día de elección, al mes y a los dos meses (0 - 1 - 2 meses), el cual confiere protección más rápidamente y asegura un mayor cumplimiento del esquema por el paciente. Con este esquema deberá administrarse una 4ta dosis a los 12 meses para asegurar una protección a largo plazo ya que los títulos de los anticuerpos luego de la 3ra dosis son inferiores a los obtenidos luego del esquema 0, 1, 6 meses. En niños, este esquema permite la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B y otras vacunas pediátricas.

Pacientes de 16 años en adelante (20 µg/ml): En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiere una protección más rápida, por ejemplo en personas que viajen a sitios de alta endemia y que inicien su esquema de vacunación contra la hepatitis B dentro del mes previo a la partida, puede adoptarse un esquema de tres inyecciones intramusculares administradas al día 0 (inicio), a los 7 días y a los 21 días. Cuando se aplica este esquema, se recomienda una dosis de refuerzo 12 meses después de la primera dosis.

Pacientes de 11 a 15 años cumplidos: La vacuna de 20 µg puede ser administrada en pacientes de 11 a 15 años cumplidos de acuerdo a un esquema 0, 6 meses. Sin embargo, en este caso, la protección contra el virus de la hepatitis B puede no ser obtenida hasta después de la segunda dosis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).
Por ello, este esquema sólo debe utilizarse cuando el riesgo de infección por el virus de hepatitis B durante el período de vacunación sea bajo y cuando pueda asegurarse el cumplimiento completo del esquema de dos dosis. Si estas dos condiciones no pueden asegurarse, (por ejemplo, en pacientes hemodializados, en viajeros a regiones endémicas o en personas en contacto con sujetos infectados) debe utilizarse el esquema de las tres dosis o el esquema acelerado utilizando la vacuna de 10 µg.

Pacientes con insuficiencia renal incluyendo pacientes hemodializados:

- *16 años en adelante:* La inmunización primaria para los pacientes que sufren insuficiencia renal, incluyendo aquellos que están hemodializados, es de una dosis doble (2 x 20 µg) con un esquema 0, 1, 2, 6 meses. Dicho esquema de inmunización debe ser adaptado para asegurar que el título de anticuerpos anti-HBs se mantenga igual o mayor que el nivel aceptado de 10 UI/l.
- *Hasta 15 años cumplidos:* Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo hemodializados, tienen una respuesta inmune reducida a las vacunas contra la Hepatitis B. Tanto el esquema 0, 1, 2 y 12 meses o el esquema 0, 1, 6 meses de **ENGERIX®-B** 10 µg puede ser utilizado. Basado en experiencias con adultos, la vacunación con un dosaje mayor de antígeno puede mejorar la respuesta inmune. Debe considerarse hacer un test serológico luego de la vacunación. Dosis adicionales de la vacuna pueden ser necesarias para asegurar el nivel de protección anti-HBs mayor o igual a 10 UI/l.

Recomendaciones de dosificación en casos de exposición presunta o confirmada a HBV:
En circunstancias en que la exposición al HBV haya sido reciente (por ejemplo, punción con una aguja contaminada), se debe administrar la primera dosis de **ENGERIX®-B** simultáneamente con Gamaglobulina Hiperinmune antiHB, pero en diferentes sitios de inyección (Ver **Interacciones**). Se recomienda realizar el esquema de vacunación 0, 1, 2, y 12 meses.

Recomendaciones de dosificación para neonatos de madres portadoras del HBV: La vacunación con **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** de estos neonatos deberá iniciarse al nacimiento pudiendo utilizarse dos esquemas de inmunización: Ya sea el esquema 0 - 1 - 2 - 12

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Bracesco
Apoderada

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

el esquema 0 - 1 - 6 meses, aunque el primero induce una respuesta inmune más rápidamente. Si se dispone de inmunoglobulinas antihepatitis B (Ig antiHB), se recomienda su administración concomitante en un sitio de inyección que no sea el de la vacuna.

Dosis de refuerzo: Los datos actuales no justifican la necesidad de una dosis de refuerzo en los sujetos sanos inmunizados luego de haber recibido un esquema completo de vacunación primaria. Sin embargo, en sujetos inmunodeprimidos (por ejemplo, quienes padecen insuficiencia renal crónica, pacientes hemodializados, pacientes HIV seropositivos), deben aplicarse dosis de refuerzo para mantener las tasas de anticuerpo anti-HBs iguales o superiores al valor aceptado de 10 UI/l. En sujetos inmunodeprimidos, es aconsejable efectuar tests serológicos luego de la vacunación cada 6 a 12 meses. Debe tenerse en cuenta las campañas nacionales de vacunación de refuerzo.

Intercambio de las vacunas contra la hepatitis B:
Ver **Interacciones con otros medicamentos y otros tipos de interacción**.

Modo de administración:
ENGERIX®-B y **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y niños, o en la cara anterolateral del muslo en neonatos, infantes y niños pequeños.**
Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos.
ENGERIX®-B y **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** no debe administrarse en glúteo o intradérmicamente dado que esto puede resultar en una menor respuesta inmune.

CONTRAINDICACIONES:
No debe administrarse **ENGERIX®-B / ENGERIX®-B PEDIÁTRICO** a sujetos con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan manifestado signos de hipersensibilidad tras una administración previa de **ENGERIX®-B**.

La infección por HIV no se considera una contraindicación para la vacunación contra hepatitis B (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Como con otras vacunas, debe posponerse la administración de **ENGERIX®-B** en sujetos que padecen enfermedades febriles severas agudas. Sin embargo, la presencia de una infección menor no constituye una contraindicación para la inmunización.

Debido al largo período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección no detectada esté presente en el momento de la inmunización. En tal caso, puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B.
La vacuna no previene infecciones causadas por otros patógenos que suelen afectar el hígado tales como los virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

La respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis B depende de numerosos factores como, la edad, el sexo masculino, la obesidad, el hábito de fumar y la vía de administración. En sujetos que podrían responder menos satisfactoriamente a la administración de vacunas contra la hepatitis B (por ejemplo, personas mayores de 40 años), puede considerarse la administración de dosis adicionales.

ENGERIX®-B no debe administrarse en la región glútea o por vía intradérmica, ya que esto puede llevar a una menor respuesta inmune.

Los pacientes con infección crónica del hígado o infección por HIV no deben ser excluidos de la vacunación contra la hepatitis B.

En los pacientes infectados por HIV, como en los hemodializados y en las personas inmunodeficientes puede no obtenerse títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs tras el ciclo de inmunización primaria, y dichos pacientes pueden en consecuencia requerir la administración de dosis adicionales de vacuna (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassera
Apoderada

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

1786

ADMINISTRACIÓN - ***Pacientes con insuficiencia renal incluyendo pacientes hemodializados***).

Como con cualquier vacuna inyectable, siempre se debe disponer de tratamiento médico apropiado en el ocasional caso que se produzca una reacción anafiláctica, tras la administración de la vacuna.

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

Bajo ninguna circunstancia se deberá administrar ENGERIX®-B y ENGERIX®-B PEDIÁTRICO por vía intravascular.

Como con cualquier vacuna, puede no ocurrir una respuesta inmune protectora en todos los vacunados (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**).

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en bebés prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) y particularmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, debería considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitoreo respiratorio por 48-72hs. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no debería aplazarse o demorarse.

Interacciones:
La administración simultánea de **ENGERIX®-B** y de Ig antiHB no lleva a una reducción de los títulos de anticuerpos anti-HBs, siempre y cuando sean administradas en diferentes sitios de inyección.

ENGERIX®-B puede administrarse concomitantemente con las vacunas DTP, DT y/o la vacuna antipoliomielítica, si esto se ajusta convenientemente a un esquema de inmunización recomendado por la autoridad de Salud del país. Puede administrarse **ENGERIX®-B** junto con las vacunas contra el sarampión, paperas, rubéola, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis A y BCG.
ENGERIX®-B puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV) (Cervarix®).
La administración de **ENGERIX®-B** y Cervarix® (vacuna HPV) al mismo tiempo no ha mostrado una interferencia clínicamente significativa en la respuesta de anticuerpos a los antígenos HPV. Las concentraciones medias geométricas de los anticuerpos anti-HBs fueron menores en la coadministración, pero se desconoce la significancia clínica de esta observación dado que la tasa de seroprotección permanece intacta. La proporción de sujetos que alcanzan anti-HBs ≥10 mUI/ml fue 97,9% para la vacunación concomitante y 100% para **ENGERIX®-B** sola.
Cuando se administren diferentes vacunas inyectables, siempre deberán administrarse con distintas jeringas y en diferentes sitios de inyección.

Intercambio de las vacunas contra la hepatitis B:
ENGERIX®-B puede emplearse para completar un esquema de inmunización primaria iniciado con una vacuna derivada de plasma u otra vacuna de ingeniería genética contra la hepatitis B, o como refuerzo en sujetos que hayan recibido previamente un ciclo de inmunización primaria con una vacuna derivada de plasma u otra vacuna de ingeniería genética contra la hepatitis B.

Embarazo y Lactancia:
Embarazo: No se encuentran disponibles datos de estudios realizados en humanos del uso de la vacuna durante el embarazo, como tampoco estudios de reproducción en animales. No obstante, al igual que las vacunas de virus inactivados, no se preveen daños para el feto. **ENGERIX®-B** debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario y, el beneficio sea más importante que los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: No se encuentran disponibles datos de estudios realizados en humanos del uso de la vacuna durante la lactancia, como tampoco estudios de reproducción en animales. No se ha establecido ninguna contraindicación.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 16571

1786

A.N.M.A.T. FOLIO 9 MESA DE ENTRADAS

Efectos sobre la habilidad para manejar y emplear maquinarias:
Es improbable que la vacuna produzca efectos sobre la habilidad para manejar y emplear maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:
Datos de estudios clínicos:
El perfil de seguridad presentado está basado en la información de más de 5.300 sujetos.

Muy comunes: (≥1/10).
Comunes: (≥1/100, <1/10).
Poco comunes: (≥1/1.000, <1/100).
Raras: (≥1/10.000, <1/1.000).
Muy raras: (<1/10.000) incluidos los reportes aislados.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Raramente: Linfadenopatía.

Trastornos nutricionales y del metabolismo:
Comunes: Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos:
Comunes: Irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso:
Comunes: Cefalea (muy común con la formulación de 10 µg), somnolencia.
Poco comunes: Mareos.
Raramente: Parestesia.

Trastornos gastrointestinales:
Comunes: Síntomas gastrointestinales (como por ejemplo: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raramente: Rash, prurito, urticaria.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:
Poco comunes: Mialgia.
Raramente: Artralgia.

Trastornos generales y del sitio de administración:
Muy comunes: Dolor y enrojecimiento en sitio de inyección, fatiga.
Comunes: Hinchazón en sitio de inyección, malestar, reacciones en el sitio de inyección (como por ejemplo: Endurecimiento), fiebre (≥37,5°C).
Poco comunes: Enfermedad símil gripe.

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 a 15 años, la incidencia de los síntomas locales y generales reportados luego del régimen de dos dosis de **ENGERIX®-B** fue similar a la aportada por el esquema estándar de tres dosis de **ENGERIX®-B PEDIÁTRICO**.

Vigilancia post-comercialización:

Infecciones e infestaciones: Meningitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

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

1786

Trastornos del sistema nervioso: Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatia, neuritis.

Trastornos vasculares: Hipotensión, vasculitis.

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

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Artritis, debilidad muscular.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Durante la vigilancia post-comercialización se han informado casos de sobredosis. Los eventos 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.

Instrucciones para uso y manejo:
Luego del almacenamiento, se puede observar un fino depósito blanco con un sobrenadante incoloro claro. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso para obtener una suspensión blanca ligeramente opaca.
La vacuna debe inspeccionarse visualmente para observar la presencia de material particulado o cualquier otra apariencia física anormal antes de su administración. En el caso de ser observadas cualquiera de las dos, la vacuna debe ser descartada.
Como con otras vacunas, la dosis debe extraerse del frasco ampolla en condiciones asépticas estrictas, y deben tomarse recaudos para evitar la contaminación del contenido.
Cuando se usa un frasco ampolla, usar distintas agujas para pinchar el tapón de goma y para inyectar la vacuna.
Todo material no utilizado o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo con los requerimientos locales.

Incompatibilidades: ENGERIX®-B no debe mezclarse con otras vacunas.

PRESENTACIONES:
ENGERIX®-B se presenta en envases con 1, 10 ó 25 frascos ampolla monodosis pudiendo estar acompañado de una jeringa y aguja descartable estéril o en jeringa prellenada estéril monodosis (1 ml).
ENGERIX®-B PEDIÁTRICO inyectable se presenta en envases con 1; 3; 10; 25 ó 100 frascos ampolla monodosis pudiendo estar acompañado de una jeringa y aguja descartable estéril (siendo el último de uso exclusivo hospitalario) o en jeringa prellenada estéril monodosis (0,5 ml).

CONSERVACIÓN:
La vacuna debe conservarse a una temperatura entre +2°C y +8°C. Los frascos ampolla parcialmente utilizados deben emplearse el mismo día. No congelar; desechar la vacuna si fue congelada.
Conservar en el envase original con el fin de proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ENGERIX®-B inyectable: Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.690.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Spasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria [illegible]
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

1786

ENGERIX®-B PEDIÁTRICO inyectable: Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.122.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

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

GDS11-IPI06 / GDS12-IPI07 / GDS12-IPI08
Fecha de la última revisión: .../.../..... Disp. N° .....

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