



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 6840

BUENOS AIRES, 07 NOV 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009585-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de BERNA BIOTECH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VIROHEP-A - VIROHEP-A JUNIOR / VACUNA VIROSOMAL CONTRA HEPATITIS A, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado Nº 44.796.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 161 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6840

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 15 a 65, desglosando de fojas 15 a 23 y 42 a 49, para la Especialidad Medicinal denominada VIROHEP-A - VIROHEP-A JUNIOR / VACUNA VIROSOMAL CONTRA HEPATITIS A, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de BERNA BIOTECH S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.796 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° 1-0047-0000-009585-13-7

DISPOSICIÓN N° 6840

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

nc

MV

6184



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

Virohep-A®

Vacuna virosomal contra hepatitis A, ≥ 24 UI/Dosis

Suspensión Inyectable

Jeringa prellenada por una dosis

Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula:

Una dosis (0,5 ml.) contiene: ≥ 24 UI de antígeno del virus de la hepatitis A (cepa RG-SB)
Excipientes: 10 µg de hemaglutinina del virus de influenza, 100 µg de fosfolípidos (80 µg de lecitina y 20 µg de cefalina), 4,5 mg de cloruro de sodio, agua para inyectables c.s.p..... 0,5 ml.

Forma farmacéutica y presentación

Suspensión inyectable para administración intramuscular.

Una jeringa prellenada (0,5 ml = 1 dosis) contiene ≥ 24 UI de antígeno del virus de la hepatitis A.

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna antiviral contra la hepatitis A.

Código ATC: J07B C02

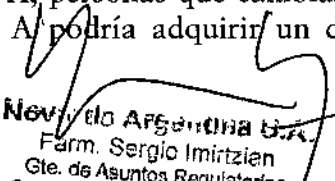
Indicaciones terapéuticas

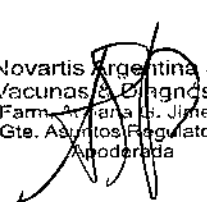
Inmunización activa contra el virus de la hepatitis A en adultos y niños mayores de un año.

La vacuna está particularmente indicada para personas expuestas:

- (1) Provenientes de regiones con riesgo bajo a medio de contraer Hepatitis A: Viajeros a regiones endémicas, trabajadores auxiliares en países en desarrollo, miembros de misiones u organizaciones de ayuda, personal militar, personal médico y de enfermería; trabajadores de clínicas, centros de ayuda y sanatorios que mantienen un contacto estrecho con pacientes con Hepatitis A o en contacto con objetos contaminados; personas que viven en contacto estrecho con pacientes con Hepatitis A; personas que cambian con frecuencia de pareja; pacientes en los que la Hepatitis A podría adquirir un desarrollo particularmente grave, por ejemplo, en

1


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzien
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


Novartis Argentina S.A.
 Vacunas y Diagnóstico
 Farm. Mariana B. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

MU

6840



personas con inmunodeficiencia; adictos a las drogas y personas a cargo de su cuidado; personas en contacto estrecho con refugiados/ solicitantes de asilo; trabajadores del ámbito de la producción y distribución de productos alimenticios; trabajadores en construcciones de ingeniería y aguas residuales subterráneas.

(2) Provenientes de regiones con alto riesgo de Hepatitis A:
Personas susceptibles a contraer Hepatitis A.

En regiones con tasas de infección de Hepatitis A media a alta, se han utilizado las vacunas contra la Hepatitis A para controlar las epidemias de Hepatitis A.

Virohep-A debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales sobre vacunación.

Características farmacológicas/ Propiedades

Propiedades farmacológicas

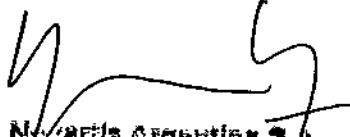
El virus de la hepatitis A, obtenido a partir de cultivos de células diploides humanas e inactivado con formalina, se asocia con los llamados IRIVs (virosomas inmunopotenciadores reconstituidos de influenza) empleando un procedimiento desarrollado por Crucell Switzerland S.A. Los IRIVs consisten en liposomas de fosfolípidos con lecitina y moléculas superficiales de hemaglutinina del virus de la influenza, que están intercaladas en la doble membrana liposomal. Debido a su composición, los IRIVs pueden unirse selectivamente – entre otros – a receptores APC (células presentadoras de antígenos), cualidad que aumenta su internalización por los APCs. El procesamiento de los IRIVs por los APCs conduce a la activación de mecanismos inmunoestimuladores, los cuales refuerzan la reacción inmune al antígeno del virus de la Hepatitis A. Existe evidencia que sugiere que el refuerzo de la respuesta inmune al antígeno del virus de la Hepatitis A con la ayuda de los IRIVs excede el efecto adyuvante del aluminio, y de este modo los IRIVs estimulan la inmunidad humoral, así como también, la inmunidad mediada por células.

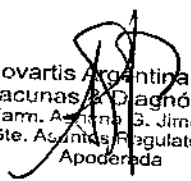
Además, debido a su composición, los IRIVs no causan una reacción de cuerpo extraño, lo cual es la razón de una tolerabilidad óptima.

Eficacia

La vacunación con una dosis de Virohep-A 0,5 ml produce títulos de anticuerpos protectores (al menos 20 mIU/ml) después de cuatro semanas, así como tras 12 meses, en el 61,5-100% de los sujetos (Tabla 1). Más de 1600 adultos y jóvenes (mayores de 10 años), más de 320 niños de edades entre 2 y 10 años, 61 niños en edades de 1 a 2 años, así como 30 niños de entre 6 y 12 meses, fueron investigados en estudios clínicos respecto de ello. Entre estos se incluye un estudio de campo doble-ciego, controlado por placebo con 137 niños de entre 18 meses y 6 años de edad provenientes de una zona de alta endemicidad. Allí se logró una tasa de seroprotección del 95 % contra la infección aguda de hepatitis A (basándose en títulos de anticuerpos IgM e IgG y a la evaluación clínica) (Tabla 2).

2


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Asunción G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

MV

6840



Tabla 1: tasas de seroprotección contra la hepatitis A (concentración de anticuerpos anti-HAV ≥ 20 mUI/ml) después de la vacunación con Virohep-A 0,5 ml en adultos y niños de entre 1 y 17 años de edad.

Estudio	N	Edad (Años)	Seroprotección en %				
			Después de la primera dosis				Después del refuerzo 13 Meses
			Valor inicial (antes de la vacunación)	1 Mes	6 Meses	12 Meses	
KV 9103	104 ^g	19-48	0	99,0	95,1	96,8	100
KV 9108	202 ^h	18-64	0	96,5	87,0	85,3	99
KV 9110	39 ^h	21-40	0	97,4	97,5 ^b	100 ^c	100 ^c
KV 9204	202 ^h	17-65	0	98,0	-	94,0	100
KV 9208	110 ^g	19-52	0	99,1	98,8	98,9	100
KV 9214	49 ^g	16-34	0	91,8	71,1 ^b	77,7	100
KV 9301	18 ^g	1-1,4	0	94,4	-	100	100
	79 ^g	5-17	0	98,7	-	93,5	100
KV 9307	103 ^g	18-39	0	100	100 ^b	99,0	100
KV 9358	76 ^g	18-35	0	100	100	100	-
	55 ^g	3-12	0	92,7	100	100	-
KV 9405	53 ^a	19-48	5,5	100	91,8	89,8	100 ^d
KV 9605-I	58 ^a	18-45	1,7	100	87,9	97,9	100
KV 9605-II	61 ^g	18-24	0	80,3	65,6	66,1	100
	30 ^g	5-7	0	100	-	100	100
	14 ^g	0,5-0,6	0	100	-	100	100
KV 9605-III	49 ^g	17-45	0	100	87,8	75,5	100 ^e
	26 ^g	>50	0	61,5	61,5	61,5	100 ^e
KV 9605-V	43 ^g	18-43	0	95,3	93,0	87,2	100
KV 9605-VI	71 ^a	19-44	1,4	95,8	83,1	90,1	100
KV 9605-VIII	47 ^h	18-46	0	76,6	86,4	89,5	100
KV 9822	50 ^h	12-16	0	100	96,0	88,0	100
EPA 001-B	118 ^h	1-16	0	97,5	91,7	-	100 ^f
EPA 006	139 ^h	1-16	0	99,3	87,8	-	100 ^f

^a N= Número de sujetos en el estudio respectivo, al mes de iniciado

^b Datos luego de 3 meses

^c N=15

^d N=20


^e N=9 (Grupo de edad: 17 a 45 años), N=8 (Grupo de edad: >50 años)

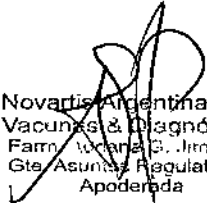
^f Datos luego de 7 meses (1 mes después de la vacuna de refuerzo)

^g N= Número de sujetos que antes de la vacunación tenían una concentración de anticuerpos anti-HAV <20 mUI/ml al mes 1

^h N= Número de sujetos que antes de la vacunación tenían una concentración de anticuerpos anti-HAV <10 mUI/ml al mes 1

3


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzien
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Mariana G. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

MV

6840



Tabla 2: Efecto de protección en niños sanos de entre 18 y 72 meses de edad en Nicaragua, en base a la concentración de anticuerpos IgM e IgG: la eficacia fue calculada recién 6 semanas después de la vacunación con una dosis individual.

		Infección	Sin infección	Eficacia	p
IgM	Vacuna	0	121	100 %	0,000065
	Placebo	14	99		
IgG	Vacuna	2	119	90,2 %	0,000050
	Placebo	19	94		

Duración de la protección

La vacuna de refuerzo induce títulos de anticuerpos muy altos y, sobre la base de dos métodos de medición en los que se emplearon dos cortes diferentes, se estima que prolonga la eficacia de la protección por aproximadamente 30 años en el 95% de los sujetos vacunados. Esta estimación está basada en modelos matemáticos y en la extrapolación de datos recolectados de 10 a 12 años después de la primera vacunación en sujetos de 16 a 45 años de edad. Se predice que la duración de la protección será algo más corta en mujeres que en hombres.

Tabla 3: Duración predicha de la protección (años) para cortes de ≥ 10 mUI/ml o ≥ 20 mUI/ml y un período de observación desde el año 3 hasta el 12.

Corte	ENZYGNOST		AxSYM HAVAB 2.0	
	n	Cuantile 5% ^a	n	Cuantile 5% ^a
≥ 10 mUI/ml	130	35,7	127	34,2
≥ 20 mUI/ml	130	29,8	127	27,6

^a Duración de la protección (años) para el 95% de los sujetos.

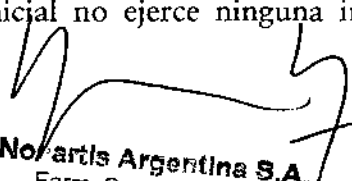
En el cálculo se incluyeron valores desde el año 2,9 en adelante. Las duraciones se refieren al tiempo posterior a la primera vacuna (año 0) cuando se administró una dosis de refuerzo en el año 1.


n: número de pacientes, IC: intervalo de confianza; mUI/ml: miliunidades internacionales por mililitro

Vacunación de Refuerzo

El análisis de sueros de 130 viajeros sanos de edades entre 21 y 73 años, a quienes se había administrado un refuerzo de la vacuna en diversos intervalos de tiempo, muestra que una administración del refuerzo postergada hasta 10 años luego de la vacunación inicial no ejerce ninguna influencia sobre el grado de la respuesta al

4


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Mariana G. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

MV

refuerzo (Tablas 4 y 5). De todas maneras, el intervalo entre la vacunación primaria y el refuerzo no debería exceder rutinariamente el rango de los 6 a 12 meses.

Tabla 4: Número (en %) de sujetos protegidos en función de un intervalo de refuerzo y un corte de ≥ 10 o ≥ 20 mUI/ml

	Intervalo de refuerzo [Meses] ^a				
	9 - 29 (N = 45)	30 - 41 (N = 32)	42 - 54 (N = 27)	98 - 128 (N = 26)	All (9 - 128) (N = 130)
Pre-refuerzo					
≥ 10 mUI/ml	29 (64,4)	21 (65,6)	13 (48,1)	14 (53,8)	77 (59,2)
≥ 20 mUI/ml	20 (44,4)	19 (59,4)	8 (29,6)	13 (50,0)	60 (46,2)
Post-refuerzo					
≥ 10 mUI/ml	45 (100,0)	32 (100,0)	27 (100,0)	26 (100,0)	130 (100,0)
≥ 20 mUI/ml	45 (100,0)	32 (100,0)	27 (100,0)	26 (100,0)	130 (100,0)

^a Las cifras porcentuales entre paréntesis se basan en el N= número de sujetos considerados en el análisis.

Tabla 5: Media geométrica de la concentración de anticuerpos anti-HAV en función del intervalo de refuerzo.

Intervalo de refuerzo	Visita	N ^a	GMK ^a [mUI/ml]	95 % KI ^a	GMK Incremento ^a
Todos (9 - 128 meses)	Pre-refuerzo	130	15	13, 22	n.a.
	Post-refuerzo	130	1557	1285, 1886	91
9 - 29 meses	Pre-refuerzo	45	14	10, 24	n.a.
	Post-refuerzo	45	1397	1009, 1934	90
30 - 41 meses	Pre-refuerzo	32	21	14, 37	n.a.
	Post-refuerzo	32	1687	1147, 2481	75
42 - 54 meses	Pre-refuerzo	27	9	6, 18	n.a.
	Post-refuerzo	27	1262	829, 1920	120
98 - 128 meses	Pre-refuerzo	26	22	14, 41	n.a.
	Post-refuerzo	26	2115	1379, 3245	89

^aN= Número de sujetos considerados en el análisis, KI = Intervalo de confianza, GMK = Media geométrica de la concentración, HAV = Virus Hepatitis A, n.a.= no aplicable.

Farmacocinética

El comportamiento de estudios farmacocinéticos no es aplicable a vacunas. Por lo tanto, las propiedades farmacocinéticas pueden generalmente no presentarse para éstas.

Propiedades Toxicológicas

No hay información que indique toxicidad de Virohep-A en caso de administrarse una sola dosis o dosis repetidas.

5

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

MV

6840



No se podría observar intolerancia tisular después de administrar Virohep-A en conejos.

No se han desarrollado estudios a largo plazo de carcinogenicidad, mutagenicidad o trastornos de fertilidad en animales.

Posología/ Dosificación – Modo de Administración

Inmunización Básica

Una sola inyección intramuscular de 0,5 ml en el músculo deltoides o músculo vasto lateral provoca inmunización básica. Se debe administrar la dosis completa de la vacuna. La protección comienza 14 días después de la vacunación.

Inmunización activa y pasiva simultáneamente

Si se necesita protección inmediata contra la Hepatitis A, Virohep-A puede ser administrada en forma concomitante con inmunoglobulina contra la Hepatitis A, que se debe aplicar en un sitio diferente al de la vacuna. De esta forma, se proporciona una protección pasiva inmediata con una transición sin interrupción a la protección activa.

Vacunación de refuerzo

Para una protección a largo plazo contra la Hepatitis A, se recomienda administrar una dosis de refuerzo 6 a 12 meses después de la primera dosis. La segunda vacunación con Virohep-A produce una protección a largo plazo (ver 'Características Farmacológicas / Propiedades'). De omitirse la segunda inyección, debe preverse la pérdida del efecto de protección contra la hepatitis A en pocos años tras la inmunización básica.

Diversos estudios han mostrado también que un refuerzo retardado con Virohep-A, administrado 4 a 10 años después de la inmunización básica, producía una protección a largo plazo equivalente en adultos con altos títulos de anticuerpos tras una reacción inmunológica exitosa a la segunda dosis, sin que fuera necesaria una repetición de la inmunización básica (ver 'Características Farmacológicas / Propiedades').


Virohep-A puede ser intercambiada para usarse con otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A en la vacunación inicial y la de refuerzo.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los excipientes indicados en la composición.
- Reacción de hipersensibilidad después de la administración previa.

6

Mv


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnostico
Farm. Adeline G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Advertencias

No debería administrarse la vacuna durante enfermedades febriles agudas.

Para garantizar una óptima respuesta inmune, la vacuna debería administrarse en el músculo deltoides. En pacientes que tienen una fuerte tendencia al sangrado (hemofilia, problemas de coagulación), la vacuna debería administrarse subcutáneamente en la parte superior del brazo, debido a que las inyecciones intramusculares pueden asociarse a la formación de hematomas. Una disminución en la respuesta inmune podría deberse a la administración subcutánea.

En pacientes con deficiencias del sistema inmune, puede reducirse la respuesta inmune a la vacuna.

Virohep-A puede contener trazas de polimixina B.

Precauciones

Interacciones

No es necesario mantener un intervalo de tiempo respecto a la administración de otras vacunas. En caso de administrar concomitantemente, deben utilizarse jeringas diferentes y sitios distintos para la aplicación.

La administración concomitante con inmunoglobulinas específicas contra la hepatitis A no afecta la tasa de seroconversión, pero puede generar una reducción de un 20% en los títulos de anticuerpos para hepatitis A.

Embarazo/Lactancia

No se han hecho estudios controlados con animales o mujeres embarazadas. Como es el caso de vacunas virales inactivadas, no existe un riesgo evidente para el feto. Sin embargo, las vacunas deben administrarse en el embarazo sólo si hay un alto riesgo de infección.

La inmunización durante la lactancia no tiene efectos negativos en los niños.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria

No se esperan reacciones adversas

Reacciones adversas

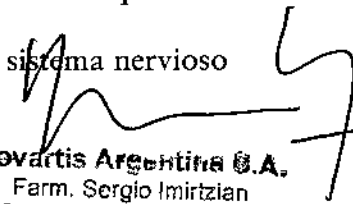
Los siguientes efectos indeseables están listados por frecuencia y categorías (*muy frecuentes*: $\geq 1/10$; *frecuentes*: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; *poco frecuentes*: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y están basados en la experiencia obtenida a partir de los estudios clínicos realizados hasta ahora (más de 6.000 personas vacunadas). A partir de estos estudios, se observaron diferentes frecuencias.

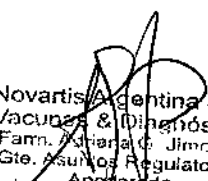
Desórdenes metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: Pérdida de apetito

Desórdenes del sistema nervioso

7


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Adriana Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

MV

6870



Muy frecuentes: Dolor de cabeza (6-25%)
Poco frecuentes: Vértigo

Desórdenes gastrointestinales
Frecuentes: Diarrea, náuseas
Poco frecuentes: Vómitos

Alteraciones en la piel
Poco frecuentes: Rash, prurito

Desórdenes musculoesqueléticos
Poco frecuentes: Artralgia

Desórdenes generales y Reacciones locales en el sitio de la administración:
Muy frecuentes: Fatiga (6-32%), dolor (5-25%) en el sitio de administración.
Frecuentes: Malestar, fiebre, hinchazón/induración, enrojecimiento en el sitio de administración.

Al igual que con otras vacunas, pueden producirse, reacciones inflamatorias en el sistema nervioso central y periférico en muy raras ocasiones, incluyendo parálisis ascendente hasta una parálisis respiratoria, por ej: Síndrome de Guillian Barré. En algunos casos individuales, se observó un ligero aumento transitorio en el nivel de las enzimas hepáticas. En casos extremadamente raros, puede producirse una reacción anafiláctica.

Sobredosificación

No se han recibido reportes de sobredosis. La administración casual de una segunda dosis es inofensiva.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

8

MV

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana B. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

6840



Período de eficacia

En cada envase se muestra la fecha de vencimiento; la vacuna no deberá usarse después de esta fecha.

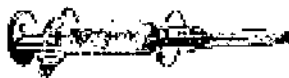
Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en heladera (entre 2 a 8°C), protegido de la luz. No congelar.

Instrucciones para su uso y manipulación

Agitar la jeringa antes de usar. El contenido de la jeringa debe ser transparente. Si la vacuna está turbia o contiene partículas, no deberá utilizarse.

Presione la aguja hacia la jeringa con un giro rápido.



La jeringa está construida de acuerdo al sistema Luer. Debido a las ranuras en el cono de la jeringa, se genera vacío al girar la aguja rápidamente, asegurando así un ensamblaje seguro. Debido al cono-embocadura estándar, el sistema funciona con todos los tamaños de agujas.

Presentaciones

Envases conteniendo 1 y 10 jeringas prellenadas de 0,5 ml.

Elaborado en: Crucell Switzerland AG, Rehhagstrasse 79, CH-3018 Berna - Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.796

Importado y distribuido por: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

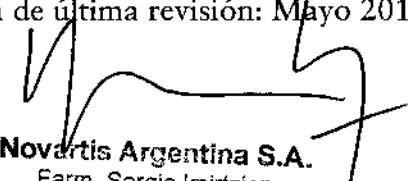
Domicilio Legal: Ramallo 1851 (C1429DUC) Capital Federal - Buenos Aires.

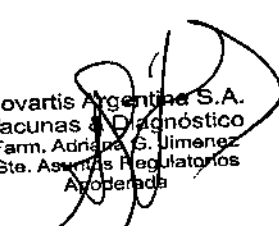
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Bajo licencia de Crucell Switzerland AG, Suiza.

Fecha de última revisión: Mayo 2013

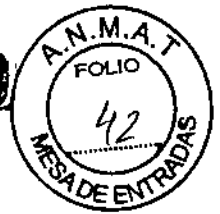
9


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

MV

6840



Virohep-A® Junior
Vacuna virosomal contra hepatitis A, ≥12 UI/Dosis
Suspensión Inyectable
Jeringa prellenada por una dosis
Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula:

Una dosis (0,25 ml.) contiene: ≥12 UI de antígeno del virus de la hepatitis A (cepa RG-SB)
Excipientes: 5 µg hemaglutinina influenza, 50 µg fosfolípidos (40 µg lecitina y 10 µg cefalina), 2,25 mg cloruro de sodio, agua para inyectables
c.s.p..... 0,25 ml.

Forma farmacéutica y presentación

Suspensión inyectable para administración intramuscular.
Una jeringa prellenada (0,25 ml = 1 dosis) contiene ≥ 12 UI de antígeno del virus de la hepatitis A.

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna antiviral contra la hepatitis A.
Código ATC: J07B C02

Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa contra el virus de la hepatitis A en niños desde el 1° año de vida hasta el decimosexto cumpleaños.

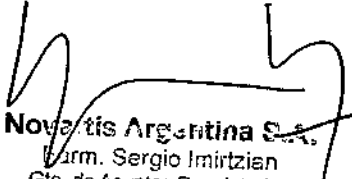
La vacuna está particularmente indicada para:

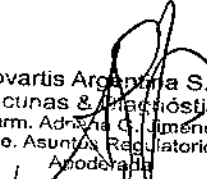
- (1) Niños que viven en regiones con alto riesgo de Hepatitis A y que son susceptibles a la Hepatitis A.
- (2) Niños que viven en zonas con bajo y mediano riesgo a Hepatitis A y que poseen un riesgo mayor de infección o transmisión.

En áreas con tasas de infección medianas a altas por Hepatitis A, las vacunas contra la Hepatitis A fueron utilizadas para controlar brotes de la enfermedad.

Virohep-A Junior debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales sobre vacunación.

1
MV


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adolfo C. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderado

Características farmacológicas/ Propiedades

Propiedades farmacológicas

El virus de la hepatitis A, obtenido a partir de cultivos de células diploides humanas e inactivado con formalina, se asocia con los llamados IRIVs (viroformas inmunopotenciadores reconstituidos de influenza) empleando un procedimiento desarrollado por Crucell Switzerland S.A. Los IRIVs consisten en liposomas de fosfolípidos con lecitina y moléculas superficiales de hemaglutinina del virus de la influenza, que están intercaladas en la doble membrana liposomal. Debido a su composición, los IRIVs pueden unirse selectivamente – entre otros – a receptores APC (células presentadoras de antígenos), cualidad que aumenta su internalización por los APCs. El procesamiento de los IRIVs por los APCs conduce a la activación de mecanismos inmunoestimuladores, los cuales refuerzan la reacción inmune al antígeno del virus de la Hepatitis A. Existe evidencia que sugiere que el refuerzo de la respuesta inmune al antígeno del virus de la Hepatitis A con la ayuda de los IRIVs excede el efecto adyuvante del aluminio, y de este modo los IRIVs estimulan la inmunidad humoral, así como también, la inmunidad mediada por células.

Además, debido a su composición, los IRIVs no causan una reacción de cuerpo extraño, lo cual es la razón de una tolerabilidad óptima.

Eficacia

La vacunación con una dosis de Virohep-A Junior produce títulos de anticuerpos protectores (al menos 20 mUI/ml) luego de cuatro semanas en el 93-100 % de los sujetos.

Una vacuna de refuerzo después de 6 y 12 meses logra una seroprotección del 100%. Más de 1300 niños de edades entre 1 y 16 años fueron investigados en estudios clínicos. La tabla 1 muestra las tasas de seroprotección de los sujetos que recibieron Virohep-A Junior. Además, existen experiencias con Virohep-A de 0,5 ml con más de 600 niños de entre 6 meses y 17 años (Tabla 2). Entre estos se incluye un estudio de campo doble ciego, controlado por placebo con 137 niños de entre 18 meses y 6 años de edad provenientes de una zona de alta endemicidad. Allí se logró una tasa de seroprotección del 95 % contra la infección de hepatitis A (en base a títulos de anticuerpos IgM e IgG y a la evaluación clínica) (véase Tabla 3).

Tabla 1: tasas de seroprotección contra hepatitis A (concentración de anticuerpos anti-HAV \geq 20 mUI/ml) después de la vacunación con Virohep-A Junior en niños de entre 1 y 16 años de edad.

Estudio	N	Edad (Años)	Seroprotección en %				
			Después de la primera dosis			Después del refuerzo	
			Valor inicial (antes de la vacunación)	1 Mes	6 Meses		12 Meses
KV9822	46 ^e	1-4	0	100	88,1	92,1	100

MU

Estudio	N	Edad (Años)	Seroprotección en %				Después del refuerzo 7 o 13 Meses
			Después de la primera dosis			Valor inicial (antes de la vacunación)	
			1 Mes	6 Meses	12 Meses		
	51 ^e	4-8	0	100	82,0	78,3	100
	50 ^e	8-12	0	98	60,0	57,1	100
	49 ^e	12-16	0	100	70,8	53,1	100
EPA 001-B	120 ^e	1-16	0	97,5	86,0	-	100 ^b
EPA 004 ^c							
Grupo A	94 ^a	1-1,25	5,4	94,7	88,5	-	100 ^b
Grupo B	78 ^a	1-1,25	3,7	94,9	82,1 ^d	-	100 ^{b,d}
EPA 006	144 ^e	1-16	0	92,9	83,5	-	100 ^b

^a N= Número de sujetos vacunados con Virohep-A Junior, al mes de iniciado

^b Datos luego de 7 meses (1 mes después de la vacunación de refuerzo)

^c Grupo A: Virohep-A Junior se administró junto con vacunas pediátricas. Grupo B: La administración de vacunas pediátricas se realizó 1 mes después de la vacunación con Virohep-A Junior (vacunas pediátricas: DTPa-Hib-IPV para el Grupo A, MMR para el Grupo B)

^d Con base en el 50% de los sujetos (mes 6: N=39; mes 7: N=44)

^e N= Número de sujetos vacunados con Virohep-A Junior, quienes antes de la vacunación tenían una concentración de anticuerpos anti-HAV <10 mUI/ml al mes 1.

Tabla 2: Tasas de seroprotección contra hepatitis A (concentración de anticuerpos anti-HAV \geq 20 mIU/ml) después de la vacunación con Virohep-A en niños de entre 1 y 17 años de edad.

Estudio	N	Edad (Años)	Seroprotección en %				Después del refuerzo 7 o 13 Meses
			Después de la primera dosis			Valor inicial (antes de la vacunación)	
			1 Mes	6 Meses	12 Meses		
KV9301	18 ^a	1-1,4	0	94,4	-	100	100
	79 ^a	5-17		98,7	-	93,5	100
KV 9358	55 ^a	3-12	0	92,7	100	100	-
KV 9605-II	30 ^a	5-7	0	100	-	100	100
	14 ^a	0,5-0,6	0	100	-	100	100
KV9822	50 ^c	12-16	0	100	96,0	88,0	100
EPA 001-B	118 ^c	1-16	0	97,5	91,7	-	100 ^b
EPA 006	139 ^c	1-16	0	99,3	87,8	-	100 ^b

^a N= Número de sujetos vacunados con Virohep-A, que antes de la vacunación tenían una concentración de anticuerpos anti-HAV <20mUI/ml al mes 1

^b Datos después de 7 meses (1 mes después de la vacunación de refuerzo)

^cN= Número de sujetos vacunados con Virohep-A, que antes de la vacunación tenían una concentración de anticuerpos anti-HAV <10mUI/ml luego de 1 mes

Tabla 3: Efecto de protección en niños sanos de entre 18 y 72 meses de edad en Nicaragua, con base en la concentración de anticuerpos IgM e IgG: la eficacia fue calculada recién 6 semanas después de la vacunación con una dosis individual.

		Infección	Sin infección	Eficacia	p
IgM	Vacuna	0	121		
	Placebo	14	99	100 %	0,000065
IgG	Vacuna	2	119		
	Placebo	19	94	90,2 %	0,000050

Duración de la protección

La vacuna de refuerzo induce títulos de anticuerpos muy altos y, sobre la base de dos métodos de medición en los que se emplearon dos cortes diferentes, se estima que prolonga la eficacia de la protección por aproximadamente 30 años en el 95% de las sujetos vacunados. Esta estimación está basada en modelos matemáticos y en la extrapolación de datos recolectados de 10 a 12 años después de la primera vacunación en sujetos de 16 a 45 años de edad. Se predice que la duración de la protección será algo más corta en mujeres que en hombres.

Tabla 4: Duración predicha de la protección (años) para cortes de ≥ 10 mUI/ml o ≥ 20 mUI/ml y un período de observación desde el año 3 hasta el 12.

Corte	ENZYGNOST		AxSYM HAVAB 2.0	
	n	Cuantil 5% ^a	n	5% Cuantil
≥ 10 mUI/ml	130	35,7	127	34.2
≥ 20 mUI/ml	130	29,8	127	27.6

^a Duración de la protección (años) para el 95% de los sujetos.

En el cálculo se incluyeron valores desde el año 2,9 en adelante. Las duraciones se refieren al tiempo posterior a la primera vacuna (año 0) cuando se administró una dosis de refuerzo en el año 1.

n: número de pacientes, IC: intervalo de confianza; mUI/ml: miliunidades internacionales por mililitro

Farmacocinética

El comportamiento de estudios farmacocinéticos no es aplicable a vacunas. Por lo tanto, las propiedades farmacocinéticas pueden generalmente no presentarse para éstas.

Propiedades Toxicológicas

No hay información que indique toxicidad de Virohep-A en caso de administrarse una sola dosis o dosis repetidas.

No se podría observar intolerancia tisular después de administrar Virohep-A en conejos.

No se han desarrollado estudios a largo plazo de carcinogenicidad, mutagenicidad o trastornos de fertilidad en animales.

Posología/ Dosificación – Modo de Administración

Immunización Básica

Una sola inyección intramuscular de 0,25 ml en el músculo deltoides o músculo vasto lateral provoca inmunización básica. Se debe administrar la dosis completa de la vacuna. La protección comienza 14 días después de la vacunación.

Immunización activa y pasiva simultáneamente

Si se necesita protección inmediata contra la Hepatitis A, Virohep-A Junior puede ser administrada en forma concomitante con inmunoglobulina contra la Hepatitis A, que se debe aplicar en un sitio diferente al de la vacuna. De esta forma, se proporciona una protección pasiva inmediata con una transición sin interrupción a la protección activa.

Vacunación de refuerzo

Para una protección a largo plazo contra la Hepatitis A, se recomienda administrar una dosis de refuerzo 6 a 12 meses después de la primera dosis. La segunda vacunación con Virohep-A Junior produce una protección a largo plazo (ver 'Características Farmacológicas / Propiedades'). De omitirse la segunda dosis, debe preverse la pérdida del efecto de protección contra la hepatitis A en pocos años tras la inmunización básica.

Como se observa en un estudio clínico con adultos viajeros, una dosis de refuerzo administrada hasta los cuatro años después de la primera inmunización genera una protección equivalente a largo plazo.

Virohep-A Junior puede ser intercambiada para usarse con otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A en la vacunación inicial y la de refuerzo.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los excipientes indicados en la composición.
- Reacción de hipersensibilidad después de la administración previa.

Advertencias

No debería administrarse la vacuna durante enfermedades febriles agudas.

Para garantizar una óptima respuesta inmune, la vacuna debería administrarse en el músculo deltoides. En pacientes que tienen una fuerte tendencia al sangrado (hemofilia, problemas de coagulación), la vacuna debería administrarse

5

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Mariana G. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

subcutáneamente en la parte superior del brazo, debido a que las inyecciones intramusculares pueden asociarse a la formación de hematomas. Una disminución en la respuesta inmune podría deberse a la administración subcutánea.

En pacientes con deficiencias del sistema inmune, puede reducirse la respuesta inmune a la vacuna.

Virohep-A Junior puede contener trazas de polimixina B.

Precauciones

Interacciones

No es necesario mantener un intervalo de tiempo respecto a la administración de otras vacunas. En caso de administrar concomitantemente, deben utilizarse jeringas diferentes y sitios distintos para la aplicación.

La administración concomitante con inmunoglobulinas específicas contra la hepatitis A no afecta la tasa de seroconversión, pero puede generar una reducción de un 20% en los títulos de anticuerpos para hepatitis A.

Embarazo/Lactancia

No se han hecho estudios controlados con animales o mujeres embarazadas. Como es el caso de vacunas virales inactivadas, no existe un riesgo evidente para el feto. Sin embargo, las vacunas deben administrarse en el embarazo sólo si hay un alto riesgo de infección.

La inmunización durante la lactancia no tiene efectos negativos en los niños.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria

No se esperan reacciones adversas.

Reacciones adversas

Los siguientes efectos indeseables están listados por frecuencia y categorías (*muy frecuentes*: $\geq 1/10$; *frecuentes*: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; *poco frecuentes* $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y están basados en la experiencia obtenida a partir de los estudios clínicos realizados hasta ahora (más de 6.000 personas vacunadas). A partir de estos estudios, se observaron diferentes frecuencias.

Desórdenes metabólicos y de la nutrición

Frecuente: Pérdida de apetito

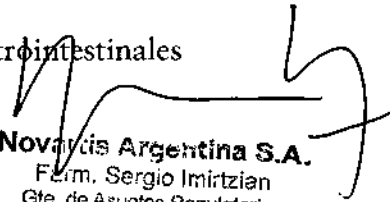
Desórdenes del sistema nervioso

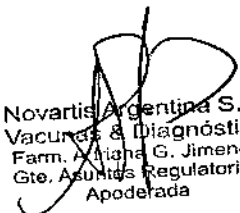
Muy frecuentes: Dolor de cabeza (6-25%)

Poco frecuentes: Vértigo

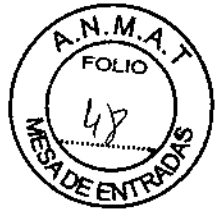
Desórdenes gastrointestinales

6


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Alicia G. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

MV



Frecuentes: Diarrea, náuseas
Poco frecuentes: Vómitos

Alteraciones en la piel
Poco frecuentes: Rash, prurito

Desórdenes musculoesqueléticos
Poco frecuentes: Artralgia

Desórdenes generales y Reacciones locales en el sitio de la administración:
Muy frecuentes: Fatiga (6-32%), dolor (5-25%) en el sitio de administración
Frecuentes: Malestar, fiebre, hinchazón/induración, enrojecimiento en el sitio de administración

Al igual que con otras vacunas, pueden producirse, reacciones inflamatorias en el sistema nervioso central y periférico en muy raras ocasiones, incluyendo parálisis ascendente hasta una parálisis respiratoria, por ej: Síndrome de Guillian Barré. En algunos casos individuales, se observó un ligero aumento transitorio en el nivel de las enzimas hepáticas. En casos extremadamente raros, puede producirse una reacción anafiláctica.

Sobredosificación

No se han recibido reportes de sobredosis. La administración casual de una segunda dosis es inofensiva.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Incompatibilidades

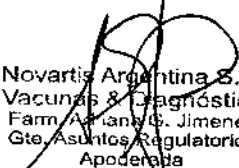
No se conocen incompatibilidades.

Período de eficacia

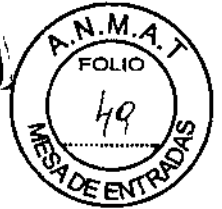
En cada envase se muestra la fecha de vencimiento; la vacuna no deberá usarse después de esta fecha.

7
 MV


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado


 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Adrián B. Jimenez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderado

6840



Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en heladera (entre 2 a 8°C), protegido de la luz. No congelar.

Instrucciones para su uso y manipulación

Agitar la jeringa antes de usar. El contenido de la jeringa debe ser transparente. Si la vacuna está turbia o contiene partículas, no deberá utilizarse.

Presione la aguja hacia la jeringa con un giro rápido.



La jeringa está construida de acuerdo al sistema Luer. Debido a las ranuras en el cono de la jeringa, se genera vacío al girar la aguja rápidamente, asegurando así un ensamblaje seguro. Debido al cono-embocadura estándar, el sistema funciona con todos los tamaños de agujas.

Presentaciones

Envases conteniendo 1 y 10 jeringas prellenadas de 0,25 ml.

Elaborado en: Crucell Switzerland AG, Rehhagstrasse 79, CH-3018 Berna - Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.796

Importado y distribuido por: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

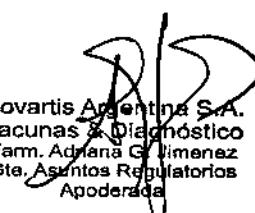
Domicilio Legal: Ramallo 1851 (C1429DUC) Capital Federal - Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Bajo licencia de Crucell Switzerland AG, Suiza.

Fecha de última revisión: Mayo2013


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

MV