

Ref.: RF357835/12

Reg. ISP N° B-2287/12	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBSECTOR REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
26 DIC 2012	
N° Ref.:	RF 357835/12
N° Registro:	B-2287/12
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**

**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

**FOLLETO PROFESIONAL**

**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA  
SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1 mL**

**DESCRIPCIÓN**

La vacuna (recombinante) de Hepatitis B, H-B-VAX, es una vacuna de subunidad viral no infecciosa derivada del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) producido en células de levadura. Una porción del gen del virus de la hepatitis B, que codifica para HBsAg, se clona en la levadura y la vacuna para la hepatitis B es producida a partir de cultivos de esta cepa de levadura recombinante de acuerdo a los métodos desarrollados por Merck Research Laboratories.

El antígeno es cosechado y purificado a partir de cultivos de fermentación de una cepa recombinante de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* que contiene el gen para el subtipo *adw* del HBsAg. El proceso de fermentación involucra el desarrollo de *Saccharomyces cerevisiae* en un medio de fermentación complejo que consiste de un extracto de levadura, peptona de soya, dextrosa, aminoácidos y sales minerales. La proteína del HBsAg es liberada desde las células de la levadura por disrupción celular y purificada por una serie de métodos físicos y químicos. La proteína purificada es tratada en buffer fosfato con formaldehído y luego coprecipitada con alumbre (sulfato de aluminio y potasio) para formar la vacuna a granel con adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo. Cada dosis contiene menos del 1% de la proteína de la levadura. La vacuna producida por el método de Merck ha demostrado ser comparable a la vacuna derivada del plasma en términos de potencia en animales (ratón, mono y chimpancé) y eficacia protectora (chimpancé y humanos).

La vacuna contra la hepatitis B, preparada a partir de cultivos de levadura recombinante, no está asociada con la sangre humana o productos de la sangre.

Cada lote de la vacuna contra la hepatitis B es analizada para ver su esterilidad.

H-B-VAX es una suspensión estéril para inyección intramuscular. Sin embargo, en las personas con riesgo de hemorragia luego de una inyección intramuscular, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

La vacuna (recombinante) contra la hepatitis B H-B-VAX se presenta en tres formulaciones (Ver PRESENTACIONES).

~~Formulación Pediátrica/Adolescentes (Sin Preservantes), 10 mcg/mL: cada dosis de 0,5 mL contiene 5 mcg del antígeno de superficie de hepatitis B.~~

**Formulación para Adultos (Sin Preservantes), 10 mcg/mL:** cada dosis de 1 mL contiene 10 mcg del antígeno de superficie de hepatitis B.

**Formulación para Diálisis (Sin Preservantes), 40 mcg/mL:** cada dosis de 1 mL contiene 40 mcg del antígeno de superficie de hepatitis B.

Todas las formulaciones contienen aproximadamente 0,5 mg de aluminio (proporcionado como sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, previamente denominado como hidróxido de aluminio) por mL de vacuna. En cada formulación, el antígeno de superficie de hepatitis B se adsorbe en aproximadamente 0,5 mg de aluminio (proporcionado como sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) por mL de vacuna. La vacuna contiene < 15 mcg/mL de formaldehído residual. La vacuna es del subtipo *adw*. H-B-VAX está indicada para la vacunación de individuos en riesgo de infección con el virus de la hepatitis B, incluyendo todos los subtipos conocidos. La Formulación para Diálisis de H-B-VAX está indicada para la vacunación de adultos antes de la diálisis y de pacientes en diálisis contra la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

El virus de la hepatitis B es uno de los diversos virus de la hepatitis que provoca una infección sistémica, con una patología importante en el hígado. Ellos incluyen el virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis D y virus de la hepatitis C y E, previamente denominados virus de hepatitis no-A, no-B.

El virus de la hepatitis B es una causa importante de hepatitis viral. No hay tratamiento específico para esta enfermedad. El periodo de incubación de la hepatitis B es relativamente largo: pueden transcurrir seis semanas a seis meses entre la exposición y el inicio de los síntomas clínicos. El pronóstico luego de la infección con el virus de la hepatitis B es variable y depende de al menos tres factores: (1) Edad – los lactantes y niños pequeños por lo general tienen una enfermedad inicial más leve que los individuos más mayores; (2) Dosis del virus – Mientras mayor es la dosis, es más probable que se produzca una hepatitis B aguda con ictericia; y (3) Severidad de la enfermedad subyacente asociada – Una enfermedad maligna subyacente o una enfermedad hepática preexistente predispone a un aumento de morbilidad y mortalidad.

La persistencia de la infección viral (condición de portador crónico del virus de la hepatitis B) ocurre en 5-10% de los individuos luego de una hepatitis B aguda, y ocurre más frecuentemente luego de una hepatitis B anictérica que después de una enfermedad con ictericia inicial. Por consiguiente, los portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) frecuentemente no otorgan antecedentes de haber tenido una hepatitis aguda reconocida. Los Centros para el Control y Prevención de la Enfermedad (CDC) estiman que hay más de 300 millones de portadores crónicos en el mundo y 1,25 millones de portadores crónicos de hepatitis B en EE.UU. Los portadores crónicos representan el reservorio humano más grande del virus de la hepatitis B.

Las complicaciones y secuelas graves de la infección por virus de la hepatitis B incluyen necrosis hepática masiva, cirrosis hepática y hepatitis crónica activa. Más de un millón de individuos en el mundo mueren cada año de enfermedad hepática aguda y crónica asociada a hepatitis B. En Estados Unidos, la enfermedad hepática crónica aguda y crónica relacionada al virus de la hepatitis B causa aproximadamente 4.000-5.000 muertes anualmente.

***Reducción del Riesgo de Carcinoma Hepatocelular.***

El carcinoma hepatocelular es otra complicación grave de la infección por el virus de la hepatitis B. Estudios han demostrado una relación entre la infección crónica por hepatitis B y carcinoma hepatocelular; 80% de los cánceres hepáticos primarios son causados por infección por el virus de la hepatitis B. El CDC ha reconocido a la vacuna contra la hepatitis B como la primera vacuna anticáncer debido a que puede prevenir el cáncer hepático primario.

También existen evidencias que diversas enfermedades diferentes a la hepatitis se han asociado con infección por el virus de la hepatitis B a través de un mecanismo inmunológico que involucra complejos antígeno-anticuerpo. Esas enfermedades incluyen un síndrome con erupción cutánea, urticaria y artralgias que semeja la enfermedad del suero, periarteritis nodosa, glomerulonefritis membranosa y acrodermatitis papular infantil.

Aunque los vehículos para la transmisión del virus son a menudo la sangre y productos de la sangre, el antígeno viral también se ha encontrado en lágrimas, saliva, leche materna, orina, semen y secreciones vaginales. El virus de la hepatitis B es capaz de sobrevivir al menos un mes en superficies del ambiente expuestas a líquidos corporales que contienen el virus de la hepatitis B. La infección puede ocurrir cuando el virus de la hepatitis B, transmitido por líquidos corporales infectados, es implantado vía las superficies mucosas o introducido de manera percutánea a través de rupturas accidentales o deliberadas de la piel.

La transmisión de la infección por el virus de la hepatitis B se asocia a menudo con contacto interpersonal estrecho con un individuo infectado y con condiciones de hacinamiento. En esas circunstancias, la transmisión por inoculación por vías diferentes a la percutánea abierta puede ser

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

bastante común. La transmisión perinatal de la infección por hepatitis B desde la madre infectada al niño, en el nacimiento o poco después de él, puede ocurrir si la madre es una portadora del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o si la madre tiene una infección aguda de hepatitis B en el tercer trimestre del embarazo. La infección en la infancia por el virus de la hepatitis B por lo general conduce al estado de portador crónico. Sin profilaxis, los niños nacidos de mujeres cuyo suero es positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B y el antígeno e tienen una probabilidad de 85-90% de estar infectados y convertirse en portadores crónicos. Estudios bien controlados han demostrado que la administración de tres dosis de 0,5 mL de Inmunoglobulina (Humana) de Hepatitis B – HBIG, comenzando al nacimiento, tiene una efectividad de 75% en prevenir el establecimiento de una condición de portador crónico en esos niños durante el primer año de vida.<sup>6</sup> Sin embargo, el efecto protector de la HBIG es transitorio.

La hepatitis B es endémica en el mundo y es un problema médico grave en los grupos poblacionales de mayor riesgo. Dado que la vacunación limitada a individuos de alto riesgo no ha bajado sustancialmente la incidencia global de infección por hepatitis B, tanto el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP por su sigla en inglés) como el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría (AAP, por su sigla en inglés) han apoyado también la inmunización infantil universal como parte de una estrategia integral para el control de la infección por hepatitis B. Además, el ACIP también recomienda la vacunación para hepatitis B de todos los lactantes y niños nacidos después del 21 de noviembre de 1991 y una vacuna de actualización en los niños de alto riesgo de infección (niños < 11 años de familias con origen étnico de las islas del Pacífico o de la primera generación de inmigrantes/refugiados de países con endemicidad de infección intermedia o alta). Esos grupos asesores además recomiendan una vacunación amplia de los adolescentes. El ACIP recomienda que todos los individuos que no han sido previamente vacunados con la vacuna contra la hepatitis B sean vacunados a la edad de 11-12 años con la dosis apropiada para la edad y que el esquema de vacunación considere la factibilidad de entregar tres dosis de la vacuna a ese grupo etario. Además, los adolescentes mayores no vacunados y con factores de riesgo identificados para infección con el virus de la hepatitis B deben también ser vacunados. En forma similar, el AAP recomienda que debe ser implementada la inmunización universal de todos los adolescentes cuando los recursos lo permitan con énfasis en aquellos individuos en escenarios de alto riesgo. El Panel de la Conferencia de Desarrollo de Consenso Sanitario del Instituto Nacional sobre el manejo de la hepatitis C recomienda la inmunización con la vacuna de hepatitis B, de todos los individuos positivos para el virus de la hepatitis C (VHC). (Remitirse a INDICACIONES Y USO).

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que individuos que desarrollan anticuerpos anti-HBs luego de una infección activa con el virus de la hepatitis B están protegidos contra la enfermedad en la reexposición al virus.

Estudios clínicos han demostrado que la inyección de H-B-VAX en el músculo deltoides indujo niveles protectores de anticuerpos en el 96% de 1213 adultos sanos que recibieron el régimen de 3 dosis recomendado. Las respuestas de anticuerpos variaron con la edad; se indujo un nivel protector de anticuerpos en el 98% de 787 adultos jóvenes de 20-29 años, en el 94% de 249 adultos de 30-39 años y en el 89% de 177 adultos > 40 años. Estudios con la vacuna contra la hepatitis B derivada del plasma han demostrado que se puede obtener un menor porcentaje de respuesta (81%) a la vacuna si la vacuna se administra como una inyección en el glúteo. Se midieron los porcentajes de seroconversión y los títulos promedio geométricos de anticuerpos 1 a 2 meses después de la tercera dosis. Múltiples estudios clínicos han definido un nivel de anticuerpos protector (anti-HBs) como 1) 10 o más unidades proporcionales de la muestra (SRU) determinadas por radioinmunoensayo o 2) un resultado positivo determinado por enzoinmunoensayo.<sup>2</sup> Nota: 10 SRU son comparables a 10mUI/mL de anticuerpos.

~~H-B-VAX demostró ser altamente inmunogénica en estudios clínicos que involucraron lactantes, niños y adolescentes. Tres dosis de 5 mcg de vacuna indujeron un nivel protector de anticuerpos en el 100% de 92 lactantes, 99% de 129 niños y en el 99% de 112 adolescentes (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)~~

~~La eficacia protectora de tres dosis de 5 mcg de H-B-VAX se ha demostrado en neonatos nacidos de~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

~~madres positivas para HBsAg y HBeAg (un complejo antigénico asociado al centro que se correlaciona con alta infectividad). En un estudio clínico de lactantes que recibieron una dosis de HBIG en el momento del nacimiento seguido por el régimen de tres dosis recomendado de H-B-VAX, no ocurrió infección crónica en el 96% de 130 lactantes después de nueve meses de seguimiento. La eficacia estimada en la prevención de la infección crónica por hepatitis B fue de 95% en comparación al porcentaje de infección en controles históricos no tratados. Significativamente menos neonatos llegaron a estar infectados crónicamente al administrar una dosis de HBIG en el momento del nacimiento seguido por el régimen de tres dosis recomendado de H-B-VAX en comparación con los controles históricos que recibieron sólo una dosis única de HBIG. Se recomiendan pruebas para HBsAg y fr anticuerpos anti-HBs a la edad de 12 a 15 meses. Si no se detectan HBsAg y están presentes anticuerpos anti-HBs, el niño ha sido protegido.~~

Como fue demostrado en el estudio precedente, la HBIG, cuando es administrada simultáneamente con H-B-VAX en zonas del cuerpo separadas, no interfirió con la inducción de anticuerpos protectores contra el virus de la hepatitis B provocados por la vacuna.

En adolescentes (11 a 15 años de edad), la inmunogenicidad de un régimen de dos dosis (10 mcg a los meses 0 y 4-6) se comparó con aquella de un régimen estándar de tres dosis (5 mcg al mes 0, 1 y 6) en un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico. La proporción de adolescentes que recibieron el régimen de dos dosis que desarrollaron un nivel protector de anticuerpos un mes después de la última dosis (99% de 255 sujetos) parece similar a aquella entre los adolescentes que recibieron un régimen de tres dosis (98% de 121 sujetos). Después que los adolescentes (11 a 15 años de edad) recibieron la primera dosis de 10 mcg del régimen de dos dosis, la proporción que desarrolló un nivel protector de anticuerpos fue de aproximadamente 72%.

En un estudio publicado, los porcentajes de seroprotección en individuos con infección crónica por VHC a los que se les administró el régimen estándar de H-B-VAX fue de aproximadamente 70%. En un segundo estudio publicado de usuarios de drogas endovenosas a los que se les administró un esquema acelerado de H-B-VAX, la infección con VHC no afectó la respuesta a H-B-VAX.

Al igual que con otras vacunas para hepatitis B, se desconoce a la fecha la duración del efecto protector de H-B-VAX en vacunados sanos, y no está definida aún la necesidad de dosis de refuerzo. No obstante, el seguimiento a largo plazo (5 a 9 años) de aproximadamente 3000 vacunados de alto riesgo (lactantes de madres portadoras, hombres homosexuales, nativos de Alaska) que desarrollaron títulos de anticuerpos anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL al administrarles una vacuna derivada del plasma similar a intervalos de 0, 1 y 6 meses, demostró que ningún sujeto desarrolló una infección por hepatitis B clínicamente aparente y que 5 sujetos desarrollaron antigenemia, aún cuando hasta la mitad de los sujetos no mantuvo un título a ese nivel. Se ha demostrado la persistencia de memoria inmunológica inducida por la vacuna entre los vacunados sanos que respondieron a un curso primario de vacuna de hepatitis B derivada del plasma o recombinante mediante una respuesta de anticuerpos anamnésica a una dosis de refuerzo de H-B-VAX administrada 5-12 años más tarde.

*Pacientes Pre-Diálisis y En Diálisis*

Pacientes adultos pre-diálisis y en diálisis responden menos bien a las vacunas contra la hepatitis B que los individuos sanos; sin embargo, la vacunación de pacientes adultos tempranamente en el curso de su enfermedad renal produce porcentajes mayores de seroconversión que la vacunación después de que la diálisis se haya iniciado. Además, las respuestas a esas vacunas pueden ser inferior si la vacuna es administrada como una inyección en el glúteo. Cuando se administraron 40 mcg de la Vacuna contra la Hepatitis B (Recombinante) en el músculo deltoides, 89% de los 28 participantes desarrollaron anticuerpos anti-HBs alcanzando el 86% niveles  $\geq 10$  mUI/mL. Sin embargo, cuando la misma dosis de esa vacuna se administró en forma inadecuada, ya sea, en el glúteo o en una combinación de glúteo y deltoides, el 62% de los 47 participantes desarrolló anticuerpos anti-HBs alcanzando el 55% niveles  $\geq 10$  mUI/mL.

Se puede considerar una dosis de refuerzo o la revacunación con la Formulación para Diálisis de H-B-VAX en pacientes pre-diálisis/en diálisis si el nivel de anticuerpos anti-HBs es menor de 10 mUI/mL.

Informes de la literatura describen una forma más virulenta de hepatitis B asociada con

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

sobreinfecciones o coinfecciones por virus delta, un virus con ARN incompleto. El virus delta sólo puede infectar y causar enfermedad en personas infectadas con el virus de la hepatitis B dado que el agente delta requiere un recubrimiento de HBsAg para llegar a ser infeccioso. Por tanto, las personas inmunes a la infección por el virus de la hepatitis B deben también ser inmunes a la infección por virus delta.

*Intercambiabilidad de la Vacuna de Hepatitis B Derivada del Plasma y la Recombinante*

Aunque no se han realizado estudios clínicos en que la serie de tres dosis de vacuna fue iniciada con HEPTAVAX-B (Vacuna contra la Hepatitis B) y finalizada con H-B-VAX, o viceversa, estudios extensos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que esas dos vacunas son inmunológicamente comparables.

**INDICACIONES**

**H-B-VAX** está indicado para la vacunación contra la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B.

**La formulación para Diálisis de H-B-VAX** está indicada para la vacunación de pacientes adultos pre-diálisis o en diálisis contra la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B.

**USOS**

La vacunación con H-B-VAX se recomienda en:

- ~~1) Lactantes incluyendo aquellos nacidos de madres con HBsAg positivo (lactantes de alto riesgo).~~
- 2) ~~Niños~~ **Personas** nacidas con posterioridad al 21 de noviembre de 1991.
- 3) Adolescentes (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
- 4) Otros individuos de cualquier edad en zonas de alta prevalencia o aquellos que tengan o puedan tener un riesgo mayor de infección con el virus de la hepatitis B, tales como:

• **Personal de la Salud**

Dentistas y cirujanos bucales.

Médicos y cirujanos.

Enfermeras.

Personal paramédico y personal de custodia que pueda estar expuesto al virus por vía sanguínea o por otras muestras de pacientes.

Higienistas dentales y enfermeras dentales

Personal de laboratorio en contacto con sangre, productos sanguíneos y con otras muestras de pacientes. Estudiantes de odontología, medicina y enfermería.

• **Pacientes Seleccionados y Contactos de Pacientes**

Personal de unidades de hemodiálisis y unidades de hematología/oncología.

Pacientes en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia renal temprana antes que requieran hemodiálisis.

Pacientes que requieren transfusiones frecuentes y/o de gran volumen o concentrados de factores de coagulación (por ej., personas con hemofilia, talasemia).

Individuos con infección por virus de la hepatitis C.

Clientes (residentes) y personal de instituciones para individuos mentalmente discapacitados.

Contactos en la sala de clase de individuos mentalmente discapacitados no institucionalizados que tienen antigenemia de superficie de hepatitis B persistente y que muestran una conducta agresiva.

Grupo familiar y otros contactos íntimos de personas con antigenemia de superficie de hepatitis B persistente

• **Subpoblaciones con una incidencia alta conocida de la enfermedad, tales como::**

Nativos de Alaska.

Islaños de las islas del Pacífico.

Refugiados provenientes de zonas donde la infección por el virus de la hepatitis B es endémica.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

Adoptados provenientes de países donde la infección por el virus de la hepatitis B es endémica. . *Viajeros Internacionales*

- *Personal militar identificado como de alto riesgo.*
- *Personal de funerarias y embalsamadores*
- *Funcionarios de bancos de sangre y de fraccionamiento de plasma*
- *Individuos en alto riesgo de la enfermedad por sus prácticas sexuales, tales como:*
  - Individuos que tienen actividad heterosexual con múltiples parejas.
  - Individuos que contraen enfermedades transmitidas sexualmente en forma repetida.
  - Adolescentes y hombres adultos homosexuales y bisexuales.
  - Mujeres prostitutas.
- *Prisioneros*
- *Usuarios de drogas por inyección*

Ninguna de las concentraciones de dosis prevendrá la hepatitis causada por otros agentes, tales como el virus de la hepatitis A, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis E u otros virus conocidos de infectar el hígado.

*Revacunación*

Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

*Uso con Otras Vacunas*

Los resultados de estudios clínicos indican que H-B-VAX puede ser administrado en forma concomitante con DTP (Difteria, Tétano y Coqueluche de células completas), OPV (vacuna oral contra la Poliomielititis), M-M-R II (Vacuna con virus vivo de Sarampión, Parotiditis y Rubéola), PedvaxHIB Líquido [Vacuna conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteína Meningocócica)] o una dosis de refuerzo de DTaP [Difteria, Tétano, Coqueluche acelular], usando sitios y jeringas por separado para vacunas inyectables. No se demostró deterioro de la respuesta inmunológica a los antígenos de las vacunas probadas individualmente.

El tipo, frecuencia y severidad de las experiencias adversas observadas en estos estudios con H-B-VAX fueron similares a aquellas observadas con otras vacunas administradas solas.

Además, un producto que contiene HBsAg, COMVAX [Vacuna conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteína Meningocócica) y la vacuna contra la Hepatitis B (Recombinante)], fue administrado en forma concomitante con elPV (vacuna mejorada con virus de Polio inactivado) o VARIVAX [Vacuna con Virus Vivo de Varicela (Oka/Merck)], usando sitios y jeringas por separado para vacunas inyectables. No se demostró deterioro de la respuesta inmunológica a los antígenos de las vacunas probadas individualmente. No se informaron eventos adversos graves relacionados a la vacuna.

COMVAX también ha sido administrado en forma concomitante con la serie primaria de DTaP a un número limitado de lactantes. No se informaron eventos adversos graves relacionados a la vacuna.

Deben utilizarse sitios y jeringas por separado para la administración simultánea de las vacunas inyectables.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a levaduras o a cualquier componente de la vacuna.

**ADVERTENCIAS**

Los pacientes que desarrollan síntomas sugerentes de hipersensibilidad después de una inyección no deben recibir inyecciones adicionales de la vacuna (ver CONTRAINDICACIONES).

Dado el largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que esté presente una infección no reconocida al momento que se administra la vacuna. En esos pacientes, la vacuna pudiese no prevenir la hepatitis B.

**PRECAUCIONES**

*Generales*



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

Como con cualquier vacuna percutánea, debe estar disponible adrenalina (1:1000) para uso inmediato si ocurre una reacción anafilactoide.

Se debe tener cuidado al vacunar a individuos sensibles al látex dado que el tapón del frasco y el tapón del émbolo de la jeringa y el tapón en la punta contienen látex de caucho natural seco que puede causar reacciones alérgicas.

Cualquier infección grave activa, incluyendo enfermedad febril, es razón para posponer la aplicación de la vacuna, excepto cuando a juicio del médico, el postergar la vacuna involucra un mayor riesgo.

Se debe tener precaución y un cuidado adecuado al administrar la vacuna a individuos con una condición cardiopulmonar severamente comprometida o a otros en que una reacción febril o sistémica pudiese plantear un riesgo significativo.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

*Instrucciones para el Prestador de Salud*

El prestador de salud debe determinar la condición de salud actual y el historial de vacunaciones previas del vacunado.

El prestador de salud debe preguntarle al paciente, padres o tutor acerca de reacciones a una dosis previa de H-B-VAX o a otras vacunas contra la hepatitis B.

El prestador de salud debe registrar en la ficha permanente del paciente: el fabricante, número de lote, fecha de aplicación y el nombre y dirección de la persona que administra la vacuna.

Se debe evitar la inyección en un vaso sanguíneo.

*Información para los Receptores de la Vacuna y para los Padres/Tutores*

El prestador de salud debe proporcionar al paciente, padres o tutor, la información de la vacuna requerida de ser entregada con cada vacunación.

El prestador de salud debe informar al paciente, padres o tutor de los beneficios y riesgos asociados con la vacunación, así como de la importancia de completar la serie de inmunización. Para los riesgos asociados con la vacunación, ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS..

*Interacciones Medicamentosas*

No hay interacciones medicamentosas conocidas (Ver INDICACIONES y USO. *Uso con Otras Vacunas.*)

*Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad*

H-B-VAX no ha sido evaluado por su potencial carcinogénico o mutagénico ni su potencial de deteriorar la fertilidad.

*Embarazo*

*Embarazo Categoría C:* No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con la vacuna. Tampoco se sabe si la vacuna puede causar daño fetal cuando es administrada a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad de reproducción. La vacuna sólo debe ser aplicada a mujeres embarazadas si hay una clara necesidad.

*Madres en Lactancia*

No se sabe si la vacuna es excretada en la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos son excretados en la leche materna humana, se debe tener precaución cuando la vacuna es administrada a una mujer que esté amamantando.

*Uso Pediátrico*

~~H-B-VAX ha demostrado ser bien tolerada por lo general y ser altamente inmunogénica en lactantes y niños de todas las edades. Los recién nacidos también responden bien: los anticuerpos transferidos en forma materna no interfirieron con la respuesta inmunológica a la vacuna. Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para la dosis pediátrica recomendada y para la dosis recomendada en lactantes nacidos de madres con HBsAg positivos.~~

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Formulación para **adultos y para** Diálisis de H-B-VAX en niños.

*Uso Geriátrico*

Los estudios clínicos de H-B-VAX usados para la aprobación no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes. Sin embargo, en estudios posteriores se ha demostrado que se puede esperar una reducción de la respuesta de anticuerpos y de los niveles seroprotectores en individuos mayores de 60 años de edad.

**REACCIONES ADVERSAS**

H-B-VAX y la Formulación para Diálisis de H-B-VAX son por lo general bien toleradas. No se informaron experiencias adversas durante los estudios clínicos que pudiesen estar relacionados a cambios en los títulos de anticuerpos a levaduras. Al igual que con cualquier vacuna, existe la posibilidad que el uso amplio de la vacuna pudiese revelar reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos.

~~En tres estudios clínicos, 434 dosis de H-B-VAX, 5 mcg, fueron aplicadas a 147 lactantes y niños~~





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

~~sanos (hasta 10 años de edad) los que fueron observados por 5 días después de cada dosis. Las reacciones en el sitio de inyección y las quejas sistémicas fueron informadas luego del 0.2% y 10.4% de las inyecciones, respectivamente. Las reacciones adversas sistémicas más frecuentemente informadas (>1% de las inyecciones), en orden decreciente de frecuencia, fueron irritabilidad, fiebre (equivalente a  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  bucal), diarrea, fatiga/debilidad, apetito disminuido y rinitis.~~

~~En un estudio que comparó el régimen de 3 dosis (5 mcg) con el régimen de dos dosis (10 mcg) de H-B-VAX en adolescentes, la frecuencia global de reacciones adversas fue por lo general similar.~~

En un grupo de estudios, se aplicaron 3258 dosis de H-B-VAX, 10 mcg, a 1252 adultos sanos quienes fueron observados por 5 días después de cada dosis. Reacciones en el sitio de inyección y quejas sistémicas fueron informadas en el 17% y 15% de las inyecciones, respectivamente. Se informaron las siguientes reacciones adversas:

*Incidencia Igual o Mayor al 1% de las Inyecciones*

**REACCIÓN LOCAL (SITIO DE LA INYECCIÓN)**

Las reacciones en el sitio de la inyección consisten principalmente de irritación, e incluyen dolor, dolor a la palpación, prurito, eritema, equimosis, hinchazón, calor y formación de nódulo.

**TODO EL ORGANISMO**

Las quejas sistémicas más frecuentes incluyen fatiga/debilidad; cefalea, fiebre ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) y malestar.

**SISTEMA DIGESTIVO**

Náuseas y diarrea

**SISTEMA RESPIRATORIO**

Faringitis e infección respiratoria alta.

*Incidencia Menor al 1% de las Inyecciones*

**TODO EL ORGANISMO**

Sudoración, dolores musculares, sensación de calor, sensación de mareo, escalofríos y rubor

**SISTEMA DIGESTIVO**

Vómitos, dolores/calambres abdominales, dispepsia y disminución del apetito

**SISTEMA RESPIRATORIO**

Rinitis, influenza y tos

**SISTEMA NERVIOSO**

Vértigo/mareos y parestesias

**SISTEMA TEGUMENTARIO**

Prurito, erupción cutánea (no especificada), angioedema y urticaria

**SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO**

Artralgias incluyendo monoarticular, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de hombro y rigidez cervical

**SISTEMA SANGUÍNEO/LINFÁTICO**

Linfoadenopatía

**PSIQUIÁTRICO/CONDUCTA**

Insomnio/sueño perturbado

**SENTIDOS ESPECIALES**

Dolor de oído

**SISTEMA UROGENITAL**

Disuria

**SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Hipotensión

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

*Experiencia en la Comercialización*

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han informado con el uso de la vacuna comercializada. En muchos casos, la relación con la vacuna no fue clara.

*Hipersensibilidad*

Dentro de las primeras horas después de la vacunación se ha informado anafilaxis y síntomas de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria, edema, angioedema, disnea, malestar en el pecho, broncoespasmo, palpitaciones o síntomas consistentes con un episodio de hipotensión. Se ha informado un aparente síndrome de hipersensibilidad (como enfermedad del suero) de inicio retardado, días a semanas después de la vacunación, incluyendo: artralgias/artritis (generalmente transitorias), fiebre y reacciones cutáneas tales como urticaria, eritema multiforme, equimosis y eritema nodoso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

*Sistema Digestivo*

Elevación de las enzimas hepáticas, constipación

*Sistema Nervioso*

Síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, exacerbación de esclerosis múltiple, mielitis, incluyendo mielitis transversa, convulsiones, convulsiones febriles, neuropatía periférica, incluyendo la Parálisis de Bell, radiculopatía, herpes zoster, migraña, debilidad muscular, hiperestesia, encefalitis

*Sistema Tegumentario*

Síndrome de Stevens-Johnson, alopecia, Petequias, eczema.

*Sistema Musculoesquelético*

Artritis

Dolor en las extremidades

*Hematológico*

Aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia

*Sistema Inmunológico*

Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome como lupus, vasculitis, poliarteritis nodosa

*Psiquiátrico/Conducta*

Irritabilidad, agitación, somnolencia

*Sentidos Especiales*

Neuritis óptica, tinnitus; conjuntivitis; alteraciones visuales, uveitis

*Sistema Cardiovascular*

Síncope; taquicardia.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

La siguiente reacción adversa ha sido informada con otra Vacuna Contra la Hepatitis B (Recombinante) pero no con H-B-VAX: queratitis.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

*No inyectar por vía endovenosa o intradérmica.*

**LA FORMULACIÓN PARA DIÁLISIS de la Vacuna(Recombinante) contra la Hepatitis B, H-B-VAX [(40 mcg/mL)] (SIN PRESERVANTES)], ESTÁ DESTINADA SÓLO PARA PACIENTES ADULTOS PRE-DIÁLISIS/EN DIÁLISIS**

**La Vacuna (Recombinante) Contra la Hepatitis B ~~PEDIÁTRICA/ADOLESCENTES (SIN PRESERVANTES)~~ Y LA FORMULACIÓN PARA ADULTOS (SIN PRESERVANTES) NO ESTÁ DESTINADA PARA EL USO EN PACIENTES PRE-DIÁLISIS/ EN DIÁLISIS.**

*Régimen de Tres Dosis*

El régimen de vacunación de cada población consiste en 3 dosis de vacuna aplicadas de acuerdo al siguiente esquema:

Primera dosis: en fecha a elección

Segunda dosis: 1 mes más tarde

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

~~Para los lactantes nacidos de madres con HBsAg positivo o madres de condición HBsAg~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

~~desconocida, las recomendaciones de Tratamiento se describen en la subsección titulada *Pautas para el Tratamiento de Lactantes Nacidos de Madres con HBsAg positivo o Madres de Condición HBsAg Desconocida*~~

*Régimen de Dos Dosis - Adolescentes (11 a 15 años de edad)*

Un régimen alternativo de dos dosis está disponible para la vacunación rutinaria de adolescentes (11 a 15 años de edad). El régimen consiste de dos dosis de vacuna (10 mcg) aplicadas de acuerdo al siguiente esquema:

Primera inyección: en fecha a elección

Segunda inyección: 4-6 meses más tarde

La Tabla 1 resume la dosis y formulación de H-B-VAX para poblaciones específicas, independientemente del riesgo de infección con el virus de la hepatitis B.

Tabla 1

Grupo	Dosis/Régimen	Formulación	Código Color
<del>Lactantes, Niños y Adolescentes 0-10 años</del>	<del>5 mcg (0.5 mL) 2 x 5 mcg</del>	<del>Pediatrica/Adolescentes</del>	<del>Amarillo</del>
Adolescentes* 11 a 15 años	10 mcg** (1.0 mL) 2 x 10 mcg	Adultos	Verde
Adultos ≥20 años	10 mcg** (1.0 mL) 3 x 10 mcg	Adultos	Verde
Pacientes Pre-Diálisis y En Diálisis †	40 mcg (1.0 mL) 3 x 40 mcg	Diálisis	Azul

\*\* Si la formulación sugerida no está disponible, la dosis apropiada se puede lograr desde otra formulación, siempre y cuando el volumen total de vacuna administrada no exceda 1 mL. Sin embargo, la Formulación para Diálisis puede ser usada sólo para pacientes adultos pre-diálisis/en diálisis

\*Los adolescentes (11 a 15 años) pueden recibir, ~~ya sea, el régimen 2 x 5 mcg (Formulación Pediatrica/Adolescentes) o el régimen 2 x 10 mcg (Formulación para Adultos).~~

† Ver también las recomendaciones para la revacunación de pacientes pre-diálisis y en diálisis en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN. *Revacunación.*

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

H-B-VAX es para inyección intramuscular. El músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección intramuscular en adultos. Los datos sugieren que las inyecciones administradas en los glúteos frecuentemente son aplicadas en el tejido graso en vez del músculo. Esas inyecciones han tenido un menor porcentaje de seroconversión que lo previsto. El muslo anterolateral es el sitio recomendado para inyección intramuscular en los lactantes y niños pequeños. .

Para las personas en riesgo de hemorragia luego de la inyección intramuscular, H-B-VAX puede ser aplicada por vía subcutánea. Sin embargo, si otras vacunas adsorbidas en aluminio han sido administradas por vía subcutánea, se ha observado un aumento de la incidencia de reacciones locales, incluyendo nódulos subcutáneos. Por tanto, la administración subcutánea sólo debe ser usada en individuos (por ej., hemofílicos) que tengan riesgo de hemorragia tras las inyecciones intramusculares.

La vacuna debe ser usada tal cual es suministrada, no es necesario diluirla ni reconstituirla. Debe usarse la dosis completa recomendada de la vacuna.

*Para Todas las Formulaciones:* Dado que ninguna de las formulaciones contiene un preservante, una vez que el frasco ampolla de dosis única ha sido penetrado, la vacuna retirada debe ser usada con prontitud y el frasco ampolla debe ser eliminado.

Agitar bien antes de ser usada. Es necesaria una agitación vigorosa al momento de la aplicación para mantener la suspensión de la vacuna.

Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual para ver materia particulada y decoloración antes de la administración. Después de una agitación vigorosa, la vacuna es una suspensión blanca, ligeramente opaca.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**H-B-VAX VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE ADSORBIDA**  
**SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mcg/1mL**

Retirar la dosis recomendada desde el frasco ampolla usando una jeringa y aguja estéril, sin preservantes, antisépticos ni detergentes.

Es importante usar una jeringa y aguja estéril por separado para cada paciente individual para prevenir la transmisión del agente de la hepatitis y de otras infecciones de una persona a otra. Las agujas se deben eliminar de forma adecuada y no se deben volver a tapar.

La inyección debe hacerse con una aguja suficientemente larga para asegurar el depósito intramuscular de la vacuna.

~~*Pautas para el Tratamiento de los Lactantes Nacidos de Madres HBsAg Positivo o Madres de Condición HBsAg Desconocida.*~~

~~Cada lactante debe recibir tres dosis de 5 mcg de H-B-VAX irrespectivamente de la condición HBsAg de la madre (ver Tabla 1). El ACIP recomienda que si se determina que la madre es HBsAg positivo dentro de los 7 días del parto, también se le debe dar al lactante una dosis de HBIG (0,5 mL) de inmediato. La primera dosis de H-B-VAX puede ser administrada al mismo tiempo que la HBIG, pero debe ser aplicada en el muslo anterolateral opuesto.~~

*Revacunación*

La duración del efecto protector de H-B-VAX en los vacunados sanos se desconoce a la fecha y no está definida aún la necesidad de dosis de refuerzo (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA)

Una dosis de refuerzo o la revacunación con la Formulación para Diálisis de H-B-VAX (código color azul) puede ser considerada en pacientes pre-diálisis/en diálisis si el nivel de anticuerpos anti-HBs es menor de 10 mUI/mL 1 a 2 meses después de la tercera dosis. El ACIP recomienda que la necesidad de dosis de refuerzo de la vacuna sea evaluada mediante determinación anual de anticuerpos y administrar una dosis de refuerzo cuando los niveles de anticuerpos disminuyen a <10 mUI/mL.

*Exposición Conocida o Presunta a HBsAg*

No hay estudios prospectivos que directamente analicen la eficacia de una combinación de HBIG y H-B-VAX en la prevención de la hepatitis B clínica luego de exposición percutánea, ocular o de membranas mucosas al virus de la hepatitis B. Sin embargo, dado que la mayoría de los individuos con esas exposiciones (por ej., trabajadores de la salud) son candidatos a H-B-VAX y dado que la combinación de HBIG más vacuna es más eficaz que la HBIG sola en exposiciones perinatales, se recomiendan las siguientes pautas para los individuos que han sido expuestos al virus de la hepatitis B, mediante (1) exposición percutánea (pinchazo de aguja), ocular, de membrana mucosa a sangre que se sabe o se presume que contiene HBsAg, (2) mordeduras a humanos que penetran la piel por portadores conocidos o presuntos de HBsAg, o (3) después del contacto sexual íntimo con portadores conocidos o presuntos de HBsAg.

La HBIG (0.06 mL/kg) debe ser administrada por vía intramuscular lo más pronto posible tras la exposición y dentro de las 24 horas, si es posible. H-B-VAX (ver recomendaciones de dosis) debe ser aplicada por vía intramuscular en un sitio separado dentro de los 7 días de la exposición y las segunda y tercera dosis administrarla al mes y 6 meses, respectivamente, después de la primera dosis.

*Jeringas Prellenadas*

Agitar bien antes de usar. Fijar la aguja girando en el sentido de las manecillas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administrar la dosis completa de acuerdo al protocolo estándar. .

*Almacenaje*

Guardar los frascos y las jeringas entre 2 y 8°C. El almacenaje por encima o por debajo de la temperatura recomendada puede reducir la potencia.

*No congelar dado que el congelamiento destruye la potencia.*

