

Resumen de las Características del Producto

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),
LG Life Sciences Ltd.

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	2/12
Título	Resumen de las características del producto				

Indice

1.	Nombre comercial del producto (producto terminado)	3
2.	Composición cualitativa y cuantitativa	¡Error! Marcador no definido.
3.	Forma farmacéutica	¡Error! Marcador no definido.
4.	Datos clínicos	3
4.1	Indicaciones terapéuticas	3
4.2	Dosificación y administración	3
4.3	Contraindicaciones	5
4.4	Advertencias y precauciones especiales de uso	5
4.5	Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	6
4.6	Embarazo y lactancia	6
4.7	Efectos indeseables	6
5.	Propiedades farmacológicas	8
5.1	Propiedades farmacodinámicas	7
5.2	Información relevante para Euvax B,	7
5.3	Datos de seguridad preclínica	8
6.	Datos farmacéuticos	121
6.1	Lista de excipiente(s)	12
6.2	Incompatibilidades	12
6.3	Período de validez	12
6.4	Precauciones especiales de almacenamiento	12
6.5	Naturaleza y contenido del envase	12
6.6	Instrucciones de uso/manejo	12
7.	Titular de la autorización de comercialización	13
8.	Número de autorización de comercialización	¡Error! Marcador no definido.
9.	Fecha de la primera autorización / renovación de la autorización	13
10.	Fecha de la revisión (parcial) del texto	13

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	3/12
Título	Resumen de las características del producto				

1. Nombre comercial del producto (producto terminado)

Euvax B™ Inyectable (vacuna recombinante contra la Hepatitis B)

Recomvax B™ y Hepativax™ Inyectable son nombres comerciales alternativos para Euvax B™ Inyectable.

Categoría terapéutica según la clasificación ATC: J07BC01

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de Euvax B™ Inyectable contiene 20 microgramos de antígeno de superficie de la hepatitis B purificado como principio activo.

3. Forma farmacéutica

Suspensión para inyección, blanca ligeramente opalescente

4. Datos clínicos**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Inmunización contra la infección causada por subtipos conocidos del virus de la Hepatitis B.

4.2 Dosificación y Administración

Euvax B™ es solo para uso intramuscular.

La dosis pediátrica (neonatos, infantes y niños con edades hasta de 15 años, inclusive) es de 0,5 ml, y contiene 10 microgramos de HBsAg.

La dosis de adulto (desde 16 años de edad) es de 1,0 ml y contiene 20 microgramos de HBsAg.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	4/12
Título	Resumen de las características del producto				

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	5/12
Título	Resumen de las características del producto				

El régimen de inmunización consiste de tres dosis de la vacuna, suministradas de acuerdo con el siguiente esquema:

- 1ra dosis : en la fecha elegida
- 2da dosis: 1 mes después de la primera dosis
- 3ra dosis : 6 meses después de la primera dosis

Vacunación de refuerzo: la OMS no recomienda la vacunación de refuerzo, ya que se ha demostrado que la serie de 3 dosis de inmunización contra la hepatitis B protege hasta por 15 años, y que se produce una respuesta anamnésica después de la exposición al VHB, aún si los anticuerpos protectores se han perdido con el tiempo. Sin embargo, algunos programas locales de vacunación a nivel mundial, actualmente incluyen una recomendación de una dosis de refuerzo, y eso debe ser respetado.

En ciertas poblaciones se puede usar un esquema alternativo a 0, 1, y 2 meses y un refuerzo a los 12 meses (es decir, los neonatos nacidos de madres infectadas por la hepatitis B, una persona que tiene o podría haber estado expuesta recientemente al virus o ciertos viajeros a zonas de alto riesgo).

Pueden ser necesarias dosis adicionales de la vacuna en pacientes en hemodiálisis o inmunodeficientes, puesto que puede darse el caso de no obtener el título del anticuerpo protector ($>10 \text{ UI/ } \ell$) después de la serie de inmunización primaria.

4.3 Contraindicaciones

La vacuna contra la Hepatitis B está contraindicada en personas con hipersensibilidad a cualquier componente de Euvax B™.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

La administración de Euvax B™ debe posponerse en pacientes que sufren de enfermedades febriles agudas, severas. En pacientes que sufren de esclerosis múltiple, cualquier estimulación del sistema inmune puede inducir exacerbación de sus síntomas. Por lo tanto, para esos pacientes se deben sopesar los beneficios de la vacunación contra la Hepatitis B, frente a los riesgos de exacerbación de la esclerosis múltiple.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	6/12
Título	Resumen de las características del producto				

Se considera que no se puede obtener protección por la vacunación en pacientes en estados latente o progresivo de la Hepatitis B.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Agitar antes de administrar, ya que durante el almacenamiento se puede formar un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro claro.

Euvax B™ no se debe administrar en la zona de los glúteos, y no puede ser administrada por vía intravenosa.

Timerosal (un compuesto organomercurial) se ha usado en el proceso de elaboración de éste producto medicinal, y los residuos de éste se encuentran presentes en el producto final. Por lo tanto, pueden presentarse reacciones de sensibilización.

En bebés prematuros (<2.000 gramos), se recomienda chequear los títulos de anticuerpo un mes después de la tercera dosis, con el fin de evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Por lo general, la vacuna contra la hepatitis B se puede administrar de manera concomitante con la vacuna BCG, DTP, MMR y Polio usando un lugar de inyección diferente.

4.6 Embarazo y lactancia

El efecto del HBsAg sobre el desarrollo fetal no ha sido evaluado. Sin embargo, al igual que con todas las vacunas virales inactivadas, los riesgos para el feto se consideran insignificantes. Euvax B™ debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario.

El efecto sobre los infantes que están siendo amamantados, de la administración Euvax B™ a sus madres, no ha sido evaluado en estudios clínicos. No se ha establecido ninguna contraindicación.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	7/12
Título	Resumen de las características del producto				

4.7 Efectos indeseables

Trastornos en sangre y sistema linfático*Muy raro: neutropenia*Trastornos gastrointestinales*Raro: náuseas**Común: dolor abdominal, diarrea, vómito*Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración*Raro: malestar, fatiga**Común: fiebre, induración, edema, sensibilidad, inflamación**Muy común: dolor en el lugar de la inyección*Infecciones e infestaciones*Poco común: moniliasis, rinitis*Investigaciones*Raro: aumento transitorio de la transaminasa*Metabolismo y trastornos nutricionales*Común: anorexia*Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo*Raro: mialgia, artritis*Trastornos del sistema nervioso*Muy raro: neuritis óptica, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barre, agravamiento de la esclerosis diseminada**Raro: dolor de cabeza, mareo**Común: llanto anormal, somnolencia*Embarazo, puerperio y condiciones perinatales*Poco común: ictericia neonatal*Trastornos psiquiátricos*Común: insomnio, nerviosismo, irritabilidad*Trastornos de piel y tejido subcutáneo*Común: rash eritematoso, eritema**Poco común: pitiriasis rosea, erupción, erupción maculo-papular*Trastornos vasculares*Común: hematoma*

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	8/12
Título	Resumen de las características del producto				

5. Propiedades farmacológicas**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Se observaron valores más altos de títulos de anticuerpo y valores más bajos de ED₅₀ con Euvax B en ratones que con el HBsAg derivado del plasma (NIBSC de referencia: codificado 85/65), así como títulos de anticuerpo más altos que con el rHBsAg comercialmente disponible, en una prueba de comparación para evaluar la potencia de Euvax B (Tabla 1, 2).

Tabla 1 Prueba de potencia de rHBsAg en ratones

	Referencia (NIBSC : código 85/65) vacuna HBsAg derivado del plasma	Euvax B Vacuna recombinante HBsAg recombinante
ED ₅₀ (μ g/ml)	0,13	0,09

Tabla 2 Prueba de potencia de rHBsAg in cobayos

	Engerix B (vacuna HBsAg recombinante)	Euvax B (vacuna HBsAg recombinante)
GMT* (mUI/ml)	32,76	58,87

*GMT : Título medio geométrico

5.2 Información relevante para Euvax B™

Se llevaron a cabo 5 estudios clínicos entre Coreanos sanos con la finalidad de evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna contra la hepatitis B ADN recombinante derivada de la levadura (Euvax B™), mediante la administración a intervalos de 0, 1, y 2 meses y 0, 1, y 6 meses, y comparar los títulos de anticuerpo después de la vacunación con una vacuna contra el VHB derivado del plasma con los de la vacuna recombinante contra el VHB. Además, se realizó en Vietnam un estudio clínico a pequeña escala a fin de evaluar la inmunogenicidad y seguridad de Euvax B™.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	9/12
Título	Resumen de las características del producto				

En esos estudios se compararon diferentes parámetros: diferencia en edad y en la distribución de sexo, índice de seroconversión, títulos medios geométricos entre el grupo de la vacuna experimental (Euvax B™) y el grupo de la vacuna control (vacuna derivada del plasma), así como la seguridad en el grupo de Euvax B™.

Cuando se observaron pequeñas diferencias en la distribución de sexo y edad, éstas no tuvieron consecuencia sobre la capacidad para comparar la inmunogenicidad entre los grupos. No hubo diferencias en la inmunogenicidad entre los dos grupos cuando se comparó el mismo esquema de vacunación, pero se consideró que el esquema de 0, 1, y 6 meses era mejor que el esquema de 0, 1, y 2 meses para la inmunogenicidad a largo plazo. La inmunogenicidad de la vacuna recombinante contra el VHB fue tan buena como la de la vacuna derivada del plasma contra el VHB, cuando se consideraron los índices de seroconversión y los niveles de los títulos de anticuerpo.

No se observó ningún caso de seropositividad de HBsAg ni episodio de hepatitis clínica entre los sujetos del estudio, durante esos estudios. Las reacciones adversas observadas en los grupos de estudio después de la vacunación fueron leves, y los síntomas fueron temporales.

En general, los datos disponibles indican que la inmunización contra la hepatitis B, usando la vacuna recombinante derivada de levadura contra la hepatitis B, elaborada por LG Life Sciences Ltd. (Euvax B™) es eficaz para el esquema de 2 meses y para el esquema de 6 meses, por lo que es posible elegir entre el esquema de 2 meses y el esquema de 6 meses de acuerdo con la conveniencia de la vacuna. La seguridad y la inmunogenicidad de Euvax B fue documentada en todos los grupos etarios.

5.3 Datos de seguridad preclínica

La toxicidad de Euvax B™ se ha estudiado en estudios de dosis única (oral e intraperitoneal) en la rata y en el ratón, y en estudios de dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en la rata (subcutáneos). El potencial mutagénico de Euvax B™ se evaluó en la prueba de mutación bacteriana Ames, en la prueba de aberración cromosómica y en la prueba de micronúcleo. Se ha realizado una serie de estudios de antigenicidad, así como la prueba de anafilaxis cutánea pasiva (ACP) en los sistemas ratón-rata y en el sistema cobayo-cobayo, más anafilaxis sistémica activa en el cobayo. Además, se llevó a cabo en el cobayo la prueba de irritación local Euvax B™.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	10/12
Título	Resumen de las características del producto				

En estudios agudos, ratones y ratas recibieron una dosis oral única o intraperitoneal de 0; 0,125; 0,25; 0,5; 1, ó 2 mg/kg de peso corporal. Los valores de DL₅₀ en ratones machos y hembras fueron >2 mg/kg (50 ml/kg), y fueron los mismos en las ratas. No hubo cambios en la tasa de muertes ni en el peso, causados por el material de prueba. Cualquier anomalía en los hallazgos clínicos y en la necropsia también se observó en el grupo control, por lo que se consideró que no fueron reacciones específicas causadas por el material de prueba en sí. En conclusión, el efecto toxicológico agudo de Euvax B™ sobre ratas y ratones fue insignificante.

En estudios subagudos, las ratas recibieron 4 semanas de tratamiento (5 veces por semana) por vía subcutánea en dosis de 0, 50, 100, ó 200 µg/kg. No hubo cambios toxicológicamente significantes relacionados con el tratamiento en los hallazgos clínicos, peso corporal, consumo de alimento, consumo de agua, hematología, bioquímica sanguínea, hallazgos macroscópicos en la necropsia, y pesos de los órganos. En conclusión, no se observaron anomalías importantes relacionadas con el tratamiento.

El potencial de Euvax B™ para inducir daño se investigó en estudios *in vitro*. Los resultados demostraron la falta de potencial mutagénico de Euvax B™.

Se llevó a cabo la inducción de las mutaciones reversas en *Salmonella typhimurium* de acuerdo con el método de Ames, con y sin activación metabólica, en concentraciones de Euvax B que fluctuaban 10 y 2000 ng/placa. Euvax B™ en cualquier concentración, no indujo un incremento en el número de colonias con mutación.

Se evaluó la inducción de aberración cromosómica en cultivos de fibroblastos de célula pulmonar de hámster Chino, en un rango de concentración de Euvax B™ de 5, 10, and 20 µl/ml. No se observó aberración cromosómica.

Se evaluó la inducción de formación de micronúcleos en las células de la médula ósea en la rata, con concentraciones de Euvax B™ de 0,1; 0,2; y 0,4 mg/kg. No hubo aumento significativo de micronúcleo en los grupos tratados con Euvax B™.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	11/12
Título	Resumen de las características del producto				

En una prueba de anafilaxis cutánea pasiva (ACP) en rata/ratón, el suero de los ratones sensibilizados con Euvax B™ no produjo respuestas en las ratas sometidas al desafío. En una prueba de anafilaxis activa en el cobayo, Euvax B™ mostró cierto potencial para inducir respuestas anafiláctica leve semejante a la micción o defecación. En una prueba una prueba de anafilaxis cutánea pasiva (ACP) en el cobayo, el suero de los cobayos sensibilizados con Euvax B™ no produjo respuesta en los cobayos sometidos al desafío. En conclusión, Euvax B™ no mostró antigenicidad en los estudios utilizando la prueba ACP, y mostró un potencial bajo para la antigenicidad en la prueba de anafilaxis activa en el cobayo.

En una prueba de irritación local realizada en el conejo, el Índice de Irritación Primaria (I.I.P) de Euvax B™ siguiendo el método Draize, fue 0 bajo las condiciones experimentales, y se concluyó que Euvax B™ no tiene propiedades que produzcan irritación de la piel.

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

LG Life Sciences, Ltd.

Euvax-B™ Iny. vacuna rec. HepB	Documentación	No. revisión	Fecha	Departamento	Página
	3HBVSU11	01	12/12	QA	13/12
Título	Resumen de las características del producto				

7. Titular de la autorización de comercialización

LG Life Sciences, Ltd.

8. Número de autorización de comercialización

Número de la primera autorización : 8

Número de renovación : 202

9. Fecha de la primera autorización / renovación de la autorización

Número y fecha de la primera autorización : 8 / 21 de febrero de 1992

Número y fecha de la renovación : 202 / 24 de abril de 1995

10. Fecha de la revisión (parcial) del texto

10 de diciembre de 2012

Sung Chun Kim,
Vice President,
Head of Business Unit I(Bio),

<i>Referencias de la literatura</i>
--

- WHO fact sheet on hepatitis B
- Miguel T, Jose U, Ana MB, Miriam C and Gabriela G: Comparison of two recombinant hepatitis B vaccines and their interchangeability in Argentine infants Pan Am J Public Health 15(1), 2004: p35-40
- World Health Organization (WHO): Weekly epidemiological record, No. 28, 9 July 2004 79, p253-364
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA): Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines, CPMP/EWP/463/97,1999
- Department of Vaccines and Biologicals, WHO: Induction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services, WHO/V&B/01.31,2001
- Department of Vaccines and Biologicals, WHO: Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization, WHO/V&B/00.36,2000
- Department of Vaccines and Biologicals, WHO: Hepatitis B immunization, introducing hepatitis B into national immunization services, Geneva, WHO/V&B/01.28,2001
- Centers for Disease Control and Prevention: General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1994; 43(RR-1): 1-38