

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

- Nombre del producto:** Heberpenta®.
(Vacuna combinada contra la difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B y *Haemphilus influenzae tipo b*).
- Forma farmacéutica:** Suspensión para inyección, IM
- Fortaleza:** Cada dosis de 0,74 mL contiene:
- | | |
|--|---------|
| Antígeno de superficie ADN recombinante del VHB... | 10 µg |
| Anatoxina diftérica purificada estéril..... | 25,1 Lf |
| Anatoxina tetánica purificada estéril..... | 10 Lf |
| Células enteras e inactivadas de <i>Bordetella pertussis</i> (Cepas 134, 165 y 509)..... | 16,1 UO |
| Conjugado de Fosfato de Polirribosil-ribitol sintético de <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> (PRP-T)... | 9.5 µg |
- Presentación:** Estuche* conteniendo un bulbo de Quimi-Hib® concentrada equivalente a una dosis y un bulbo de Trivac-HB® monodosis para una dosis de vacuna Heberpenta®.
- Estuche* múltiple conteniendo estuche con 25 bulbos de Quimi-Hib® concentrada equivalente a una dosis y estuche con 25 bulbos de Trivac-HB® monodosis, para un total de 25 dosis de vacuna Heberpenta®.
- Estuche* conteniendo 3 bulbos de Quimi-Hib® concentrada equivalente a una dosis y un bulbo de Trivac-HB® multidosis para 3 dosis de vacuna Heberpenta®.
- Estuche* conteniendo 7 bulbos de Quimi-Hib® concentrada equivalente a una dosis y un bulbo de Trivac-HB® multidosis para 7 dosis de vacuna Heberpenta®.
- Titular del Registro Sanitario, país:** Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.
- Fabricante, país:**
- Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.
Planta 1, *Antígeno de superficie ADN recombinante del VHB*.
Planta 3, *Conjugado PRP-T (Hib)*.
Ingrediente Farmacéutico Activo
Planta 10
Envase
 - Instituto FINLAY, Centro de Investigación-Producción de Sueros y Vacunas, Cuba.
Planta 2, *Anatoxina tetánica purificada estéril, anatoxina diftérica purificada estéril y suspensión de células de B. pertussis*.
Ingrediente Farmacéutico Activo.
 - Centro Nacional de Biopreparados, Cuba.
Planta de Productos Parenterales 2 (PPP2)
Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3)
Formulación y llenado.

Planta de Envase
Envase

Número de Registro**Sanitario:** B-06-106-J07.**Fecha de Inscripción:** 23 de junio de 2006.**Composición:** Cada dosis de 0,74 mL contiene:

| | |
|--|---------|
| Antígeno de superficie ADN recombinante del virus de la hepatitis B | 10,0 µg |
| Anatoxina diftérica purificada | 25,1 Lf |
| Anatoxina tetánica purificada | 10,0 Lf |
| Células enteras e inactivadas de <i>Bordetella pertussis</i> (Cepas 134, 165 y 509) | 16,1 UO |
| Conjugado de Fosfato de Polirribosil-ribitol sintético de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (PRP-T) | 9.5 µg |

Plazo de validez: 24 meses**Condiciones de almacenamiento:** Temperatura de 2 a 8 °C. No congelar.**Indicaciones terapéuticas:**

La vacuna combinada HEBERPENTA está indicada para la inmunización activa contra la difteria, tétanos, tos ferina (pertussis), hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, en niños a partir de las 6 semanas de edad.

Contraindicaciones:

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

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de HEBERPENTA en personas que padecen enfermedades febriles graves y agudas.

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

Precauciones:

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

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

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

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

Temperatura > 40,0° C, no debida a otra causa identificable.

Colapso o estado similar al "shock" (episodio de hipotonía-hiporespuesta).

Llanto persistente (de duración > 3 horas).

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

Las contraindicaciones adoptadas por las autoridades de salud pública de cada país deben reflejar un equilibrio entre el riesgo de la vacuna y el riesgo de la enfermedad, ya que el riesgo de la vacuna

es extremadamente bajo en comparación con el riesgo de estas enfermedades en muchos países en vías de desarrollo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Si la vacuna HEBERPENTA es utilizada en niños con enfermedades malignas que están recibiendo terapia inmunosupresora o cuyo sistema inmunológico está debilitado por cualquier causa, puede que no se obtenga la respuesta inmunológica esperada.

Como con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con HEBERPENTA no proteja al 100% de los individuos susceptibles.

Efectos indeseables:

La experiencia clínica con la vacuna **Heberpenta**[®] aplicada en lactantes, indica de manera general que la fiebre (19,7 %) y la febrícula (11,2 %) son los eventos adversos predominantes, al igual que lo observado previamente luego de la administración de **Trivac HB**[®].

Los eventos adversos encontrados con una frecuencia superior al 1 % con relación al total de dosis administradas son: dolor a la palpación en el sitio de inyección (2,3 %), induración en el sitio de inyección (2,0 %), eritema (1,9 %), irritabilidad (1,7 %) e hipotermia (1,1 %).

También se encontró rash con una frecuencia de 0,1 %.

Aunque en la población estudiada no se encontraron otros eventos adversos que pueden asociarse a este tipo de vacunas, como son: prurito, vómitos, anorexia y eritema palmar, estos eventos pudieran encontrarse al aumentar el número de niños que reciban esta vacuna.

Existe un marcado predominio de los eventos adversos sistémicos sobre los locales.

La frecuencia de registro de eventos adversos predomina durante la primera dosis, con relación al total de dosis administradas.

La mayor proporción de eventos adversos se reporta durante las primeras 24 horas posteriores a la administración de las vacunas.

Predominan los eventos adversos leves, que ceden en corto tiempo sin necesidad de tratamiento.

Se observó total recuperación, sin secuelas persistentes, en las visitas de control posteriores a la vacunación, en niños que presentaron reacciones adversas de mayor intensidad.

Posología y modo de administración:

La preparación final de la vacuna pentavalente **Heberpenta**[®] se realiza mezclando la vacuna tetravalente **Trivac HB**[®] con la vacuna **Quimi-Hib**[®] **Concentrada** de la siguiente forma:

- Agitar suavemente el bulbo de **Trivac HB**[®] hasta obtener una suspensión homogénea
- Extraer 0,74 mL del bulbo de **Trivac HB**[®], cantidad correspondiente a la marca que aparece en el cuerpo de la jeringuilla suministrada.
- Descargar el contenido de la jeringuilla en un bulbo de **Quimi-Hib**[®] **Concentrada**. Agitar suavemente hasta obtener una mezcla homogénea
- Extraer 0,74 mL de esa mezcla, cantidad correspondiente a la marca que aparece en el cuerpo de la jeringuilla suministrada
- Sustituir la aguja para administrar posteriormente la vacuna

Para este procedimiento se suministran jeringuillas especiales con una marca correspondiente al volumen de 0,74 mL. Después de la preparación de la vacuna, cada dosis contiene: 25,1 L.f. de anatoxina diftérica; 10 L.f. de anatoxina tetánica; 16,1 U.O. de *Bordetella pertussis*; 10 µg de HBsAg y 9,5 µg de PRP-T.

Dosificación:

Se debe administrar la dosis de 0,74 mL de vacuna **Heberpenta**[®].

Vía de administración:

Heberpenta[®] se administra por **INYECCIÓN INTRAMUSCULAR** profunda.

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

NO DEBE ADMINISTRARSE POR INYECCIÓN ENDOVENOSA

Esquemas de administración:

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

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

El esquema recomendado es de tres dosis de 0,74 mL administradas a los 2-4-6 meses de edad.

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

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

Dosis de refuerzo:

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

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

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

Uso en embarazo y lactancia:

No procede.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han reportado hasta la fecha.

Sobredosis:

No se han reportado hasta la fecha.

Propiedades farmacodinámicas:

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

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

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

La inmunización de los lactantes con tres dosis de DPT los provee de una inmunidad contra el Tétanos que puede ir de 1 a 3 años y el recibir una reactivación o booster puede extenderla hasta los 6 o 7 años. Se considera que los valores ≥ 0.1 UI/ml ofrecen un alto margen de protección.

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

Se ha comprobado que los anticuerpos contra el PRP (anti-PRP) se correlacionan con la protección contra la enfermedad por **Hib**. Los estudios de transferencia pasiva de anticuerpos en animales indican que títulos preexistentes de 0.15 μ g se correlacionan con protección. El umbral mínimo de concentración de anticuerpos anti-PRP considerado seroprotector a corto plazo se extiende desde los 0.15 - 1 μ g/ml. Los títulos de anticuerpos anti-PRP >1 μ g/ml se asocian a protección duradera contra la infección.

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

La infección por el virus de la **hepatitis B** puede prevenirse por medio de la inmunización con vacunas que contienen al antígeno de superficie viral (Ag_sHB) e inducen anticuerpos protectores (antiHBs). La vacunación estándar contra la hepatitis B induce, en la gran mayoría de los casos, un título de anticuerpos antiHBs protector mayor o igual a 10 Unidades Internacionales/litro (UI/L). El título de anticuerpos tras la administración de tres dosis de vacuna oscila normalmente entre 0 UI/L y más de 10 000 UI/L. La aplicación del esquema vacunal de tres dosis de vacuna antihepatitis B y la consideración de niveles de anticuerpos antiHBs por encima de 10 UI/L como inmuno-protectores son los dos axiomas comúnmente aceptados por la comunidad científica internacional^{25,29}. Los máximos niveles de anticuerpos antiHBs alcanzados después de terminado un esquema son predictores de la persistencia del antiHBs, pues las cifras caen 6 veces entre los 9 y 18 meses y declina después de forma más lenta.

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

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

No procede.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

Antes de la administración, la vacuna **Heberpenta**[®] debe ser inspeccionada visualmente para comprobar que no haya ninguna partícula extraña o variación en las características organolépticas, que no correspondan con una suspensión blanca, turbia y homogénea. En caso de ser observado algún cambio o material extraño, la vacuna debe desecharse.

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

En el caso de que el bulbo multidosis no se use completamente en una jornada de vacunación, se debe desechar al final del día.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 17 de Diciembre del 2013