

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.
Av. Circunvalación del Club Golf Los Incas 134,
Torre 2, Oficina 1901.
Santiago de Surco
PERÚ
Telf.: (511) 411-5100



FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE LA SALUD

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA

VAQTA® 25U/0.5mL

VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A, INACTIVADA
Suspensión inyectable

VAQTA® 50U/1mL

VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A, INACTIVADA
Suspensión inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Formulación para pacientes pediátricos / adolescentes:

Cada dosis de 0.5 mL de Vaqta 25U contiene:

Ingrediente activo:

Antígeno del virus de la Hepatitis A* 25U

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

*adsorbido en aproximadamente 0.225 mg de aluminio provisto como sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo.

Formulación para pacientes adultos:

Cada dosis de 1 mL de Vaqta 50U contiene:

Ingrediente activos

Antígeno del virus de la Hepatitis A** 50U

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

**adsorbido en aproximadamente 0.45 mg de aluminio provisto como sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo.

VAQTA es una vacuna de virus completo inactivado derivado del virus de la hepatitis A que se desarrolla en cultivos celulares en fibroblastos diploides humanos MRC-5. Contiene virus inactivado de una cepa que originalmente se derivó de una serie de pasajes adicionales de una cepa atenuada probada. El virus se cultiva, cosecha y purifica mediante una combinación de técnicas físicas y de cromatografía líquida de alto rendimiento desarrolladas en los laboratorios de Investigación de Merck, se inactiva con formalina y luego se adsorbe sobre sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo.

VAQTA es una suspensión estéril para inyección intramuscular. Un mililitro de la vacuna contiene aproximadamente 50U de antígeno del virus de la hepatitis A, que se purifica y formula sin un conservante. Dentro de los límites de la variabilidad del ensayo actual, la dosis de 50U de VAQTA contiene menos de 0.1 mcg de proteína no viral, menos de 4×10^{-6} mcg de ADN, menos de 10^{-4} mcg de albúmina bovina y menos de 0.8 mcg de formaldehído. Otros residuos químicos del proceso son menos de 10 partes por billón (ppb), incluida la neomicina.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VAQTA® [vacuna contra la Hepatitis A, inactivada] está indicado para la prevención de la enfermedad causada por el virus de la hepatitis A (HAV, por sus siglas en inglés) en personas a partir de los 12

meses de edad y mayores. La dosis primaria se debe administrar por lo menos 2 semanas antes de la exposición esperada al HAV.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ÚNICAMENTE PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAMUSCULAR.

Dosis y esquema de vacunación

Niños / Adolescentes (a partir de los 12 meses hasta los 18 años de edad): El esquema de vacunación comprende una dosis primaria de 0.5 mL administrada por vía intramuscular, y una dosis de refuerzo de 0.5 mL administrada por vía intramuscular 6 a 18 meses después.

Adultos (≥19 años de edad y mayores): El esquema de vacunación comprende una dosis primaria de 1 mL administrada por vía intramuscular, y una dosis de refuerzo de 1 mL administrada por vía intramuscular 6 a 18 meses después.

Inmunización de refuerzo tras la aplicación de una vacuna para la Hepatitis A de otro fabricante: Se puede administrar una dosis de refuerzo de VAQTA 6 a 12 meses después de la dosis primaria de HAVRIX [ver sección 4.1 Información preclínica sobre seguridad o estudios clínicos: Intercambiabilidad de la dosis de refuerzo].

Preparación y administración

Agitar bien el vial de dosis única o la jeringa prellenada de dosis única para obtener una suspensión de color blanco ligeramente opaca antes de retirarla y usarla. Los productos farmacéuticos de administración parenteral se deben inspeccionar visualmente para descartar la presencia de materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Descartar si la suspensión no parece homogénea o si se observa decoloración o residuos de materia particulada extraña.

Para los viales de dosis única, retirar y administrar la dosis completa de VAQTA por vía intramuscular utilizando una aguja y jeringa estériles.

Para las jeringas prellenadas de dosis única, colocar firmemente una aguja enroscándola en el sentido de las agujas del reloj y administrar la dosis de VAQTA por vía intramuscular.

Para los pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad, el músculo deltoides es el lugar de preferencia para la aplicación de la inyección intramuscular. Para los niños entre 12 y 23 meses de edad, se prefiere el área anterolateral del muslo para aplicar la inyección intramuscular.

3.3 CONTRAINDICACIONES

No administrar VAQTA a las personas con antecedentes de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediatas y/o severas (*por ejemplo, anafilaxia*) después de una dosis previa de cualquier vacuna contra la hepatitis A, o a las personas que han tenido una reacción anafiláctica a cualquier componente de VAQTA, incluida la neomicina [ver las secciones 2 Composición por unidad de dosis y 5.1 Lista de excipientes].

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Prevención y tratamiento de las reacciones alérgicas a la vacuna

Se debe disponer de tratamiento y supervisión médica adecuada para tratar cualquier posible reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna [ver sección 3.3 Contraindicaciones].

Hipersensibilidad al látex

El tapón del vial, así como el tapón del émbolo y la tapa de la punta de la jeringa contienen goma seca de látex natural que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex [ver sección 5.5 Naturaleza y contenido del envase].

Alteraciones de la inmunidad

Las personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que reciben terapia con inmunosupresores, podrían tener deficiencias en la respuesta inmune a VAQTA y quizá no estén protegidas contra la

infección por el HAV después de la aplicación de la vacuna [ver sección 3.4 Advertencias y precauciones: *Personas inmunocomprometidas*].

Limitaciones en la efectividad de la vacuna

El virus de la Hepatitis A tiene un periodo de incubación relativamente largo (aproximadamente 20 a 50 días). Puede que VAQTA no prevenga la infección por hepatitis A en aquellas personas que tienen una infección por hepatitis A no identificada en el momento de la vacunación. La vacunación con VAQTA puede no resultar en una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles.

Uso pediátrico

Se ha evaluado la seguridad de VAQTA en 4374 niños entre 12 y 23 meses de edad, y 2615 niños / adolescentes entre 2 y 18 años de edad quienes recibieron por lo menos una dosis de 25U de VAQTA [ver secciones 3.8 Reacciones adversas y 3.2 Dosis y vía de administración].

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia en niños menores de 12 meses de edad.

Uso geriátrico

En el estudio de seguridad observacional posterior a la comercialización, el cual incluyó 42,110 personas que recibieron VAQTA [ver sección 3.8 Reacciones adversas], 4769 personas tenían 65 años de edad o más y 1073 personas tenían 75 años de edad o más. En la población geriátrica del estudio, no hubo eventos adversos que a criterio del investigador tuvieran relación con la vacuna. En otros estudios clínicos, 68 participantes a partir de 65 años de edad en adelante fueron vacunados con VAQTA, 10 de los cuales tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la inmunogenicidad entre estos participantes y los participantes más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas de mayor edad. En otra experiencia clínica informada, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los participantes de edad avanzada y los participantes más jóvenes.

Personas inmunocomprometidas

Las personas inmunocomprometidas podrían tener una menor respuesta inmune a VAQTA y quizá no sean protegidas contra la infección por el HAV.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se ha evaluado VAQTA respecto a su potencial carcinogénico o mutagénico, o sobre su potencial de alteración de la fertilidad [Ver sección 3.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia].

Información de Asesoría para el Paciente

Información para los que reciben la vacuna y sus padres o cuidadores

- Informar al paciente, a sus padres o cuidadores sobre los beneficios potenciales y los riesgos de la vacuna.
- Preguntar al receptor de la vacuna, a sus padres o cuidadores sobre la ocurrencia de cualquier síntoma y/o signo de una reacción adversa después de la dosis previa de la vacuna contra la hepatitis A.
- Informar al paciente, a sus padres o cuidadores sobre el potencial de eventos adversos que temporalmente se han asociado con la administración de VAQTA.
- Indicar al paciente, a sus padres o cuidadores que acompañan al receptor de la vacuna, que comuniquen los eventos adversos al médico o a la clínica donde se administró la vacuna.

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto, y para que este lo haga llegar al Centro de Farmacovigilancia de DIGEMID.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Uso con otras vacunas

No mezclar VAQTA con ninguna otra vacuna en la misma jeringa o vial. Utilizar lugares de aplicación y jeringas diferentes para cada vacuna. Leer los insertos de las vacunas administradas conjuntamente.

En los estudios clínicos realizados en niños, VAQTA se administró concomitantemente con una o más de las siguientes vacunas autorizadas en EE.UU.: vacuna contra el virus vivo del sarampión, paperas y rubéola; vacuna viva contra la varicela; vacuna adsorbida contra la difteria, toxoides tetánicos y la tos ferina acelular; vacuna viva contra el sarampión, paperas, rubéola y varicela; vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo (Difteria CRM₁₉₇); y la vacuna conjugada contra Haemophilus B (proteína conjugada meningocócica). La seguridad y la inmunogenicidad fueron similares para las vacunas administradas concomitantemente en comparación con las vacunas administradas por separado.

En los estudios clínicos realizados en adultos, VAQTA se administró concomitantemente con la vacuna polisacárida contra la fiebre tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla [ver secciones 3.8 Reacciones adversas y 4.1 Información clínica sobre seguridad o estudios clínicos: Otros estudios clínicos/Respuesta inmune a vacunas administradas concomitantemente]. La seguridad y la inmunogenicidad fueron similares para las vacunas administradas concomitantemente en comparación con las vacunas administradas por separado.

Uso con inmunoglobulina

VAQTA se puede administrar concomitantemente con inmunoglobulinas humanas utilizando lugares de aplicación y jeringas diferentes. Se debe seguir el régimen de vacunación recomendado para VAQTA. Consultar el inserto del producto del fabricante para ver información sobre la dosis apropiada de inmunoglobulina. Se debe administrar una dosis de refuerzo de VAQTA en el momento apropiado, según se señala en el régimen recomendado de VAQTA [ver sección 4.1 Información preclínica sobre seguridad o estudios clínicos: Administración concomitante de VAQTA e inmunoglobulina].

Terapia con inmunosupresores

Si se administra VAQTA a una persona que recibe terapia con inmunosupresores, quizá no se obtenga una respuesta inmunológica adecuada.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen del Riesgo

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

No hay estudios adecuados y bien controlados diseñados para evaluar VAQTA en mujeres embarazadas. Los datos disponibles posteriores a la aprobación no sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo o defectos mayores de nacimiento en mujeres que recibieron VAQTA durante el embarazo.

No se han realizado estudios de toxicidad del desarrollo con VAQTA en animales.

Datos

Datos humanos

Las reacciones adversas posteriores a la aprobación se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto. No siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la vacuna.

En informes post-aprobación espontáneos informados prospectivamente de 1995 al 2018, 36 mujeres con un resultado de embarazo conocido fueron expuestas a VAQTA durante el embarazo después del último período menstrual. Después de excluir los abortos inducidos (n=4) y aquellos con exposición en el tercer trimestre (n=2), hubo 30 embarazos con resultados conocidos con exposiciones en el primer o segundo trimestre. Se informó de aborto espontáneo en 3 de 30 embarazos (10%). Se informaron defectos mayores de nacimiento en 1 de 27 (3.7%) bebés nacidos vivos. Las tasas de aborto involuntario y defectos mayores de nacimiento fueron consistentes con las tasas estimadas según lo descrito previamente en la población general.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se conoce si VAQTA se excreta en la leche humana. No se dispone de datos para evaluar los efectos de VAQTA en el lactante amamantado o en la producción/excreción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre por VAQTA y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado por VAQTA o por la afección materna subyacente. Para las vacunas preventivas, la condición subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS

No hay información específica. Sin embargo, se han reportado: astenia/fatiga y dolor de cabeza luego de la administración de VAQTA.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otras vacunas, y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se ha evaluado la seguridad de VAQTA en más de 10,000 participantes entre 1 y 85 años de edad. Los participantes recibieron una o dos dosis de la vacuna. La segunda dosis (dosis de refuerzo) se administró 6 meses o más después de la primera dosis.

Las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos más comunes ($\geq 15\%$) que se informaron en los diferentes estudios clínicos en diferentes grupos de edad cuando se administró VAQTA solo o de manera concomitante, fueron las siguientes:

- Niños - Entre 12 y 23 meses de edad: dolor / sensibilidad en el lugar de la inyección (37.0%), eritema en el lugar de la inyección (21.2%), fiebre (16.4% cuando se administra solo, y 27.0% cuando se administra de manera concomitante).
- Niños / Adolescentes - entre 2 y 18 años de edad: dolor en el lugar de la inyección (18.7%).
- Adultos - a partir de 19 años de edad y mayores: dolor, sensibilidad o inflamación en el lugar de la inyección (67.0%), calor en el lugar de la inyección (18.2%) y dolor de cabeza (16.1%).

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas locales y/o sistémicas que ocurrieron en $<1\%$ de más de 10,000 niños / adolescentes o adultos en los estudios clínicos, independientemente de la causalidad incluyen: prurito y/o erupción cutánea en el lugar de la inyección, broncoconstricción, asma, respiración sibilante, edema / hinchazón, erupción cutánea, eritema generalizado, urticaria, prurito, irritación / picazón de los ojos, dermatitis [ver secciones 3.3 Contraindicaciones y 3.4 Advertencias y precauciones: Prevención y tratamiento de las reacciones alérgicas a la vacuna].

Niños: entre 12 y 23 meses de edad

En cinco estudios clínicos, 4374 niños entre 12 y 23 meses de edad recibieron una o dos dosis de 25U de VAQTA, incluidos 3885 niños quienes recibieron 2 dosis de VAQTA y 1250 niños que recibieron VAQTA concomitantemente con una o más vacunas diferentes, incluida la vacuna contra el virus vivo del sarampión, paperas y rubéola (M-M-R II®), la vacuna viva contra la varicela (VARIVAX®), la vacuna adsorbida contra la difteria, toxoides tetánicos y tos ferina acelular (Tripedia® o INFANRIX®), la vacuna viva contra el sarampión, paperas, rubéola y varicela (ProQuad®), la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo (Difteria CRM₁₉₇, Prevnar®), o la vacuna conjugada contra Haemophilus B (proteína conjugada meningocócica, PedvaxHIB®). En general, la distribución racial de los participantes del estudio fue la siguiente: 64.7% de raza caucásica, 15.7% hispanoamericanos, 12.3% de raza negra, 4.8% de otras razas; 1.4% asiáticos y 1.1% nativos norteamericanos. La distribución de los participantes por sexo fue 51.8% de sexo masculino y 48.2% de sexo femenino.

En un estudio clínico abierto, 653 niños entre 12 y 23 meses de edad fueron randomizados para recibir una primera dosis de VAQTA con ProQuad y Prevnar concomitantemente (N=330) o una primera dosis de ProQuad y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo de manera concomitante, seguida de una primera dosis de VAQTA 6 semanas después (N=323). Aproximadamente 6 meses después, los participantes recibieron las segundas dosis de ProQuad y VAQTA concomitantemente o las segundas dosis de ProQuad y VAQTA por separado. La distribución racial de los participantes del estudio fue la siguiente: 60.3% de raza caucásica; 21.6% afroamericanos, 9.5% hispanoamericanos, 7.2% de otras razas, 1.1% asiáticos y 0.3% nativos norteamericanos. La distribución de los participantes por sexo fue 50.7% de sexo masculino y 49.3% de sexo femenino.

El cuadro 1 presenta las tasas de reacciones locales solicitadas en el lugar de aplicación de la inyección de VAQTA y las tasas de temperatura elevada ($\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ y $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$) que se presentaron dentro de los 5 días posteriores a cada dosis de VAQTA y las temperaturas elevadas $>98.6^{\circ}\text{F}$ durante 14 días en total después de la vacunación; la ocurrencia de estos eventos se registró diariamente en tarjetas de diario. El cuadro 2 presenta las tasas de eventos adversos sistémicos no solicitados que ocurrieron dentro de un periodo de 14 días en $\geq 5\%$ en cualquier grupo después de cada dosis de VAQTA.

Cuadro 1:

Incidencias de reacciones adversas locales solicitadas en el lugar de la inyección de VAQTA y temperaturas elevadas después de cada dosis de VAQTA en niños sanos entre 12 y 23 meses de edad que recibieron VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad y PREVNAR*

Reacción adversa: Días 1-5 a menos que se indique	Dosis 1		Dosis 2	
	VAQTA solo	VAQTA + ProQuad + Prevnar concomitantemente	VAQTA solo	VAQTA + ProQuad concomitantemente
Reacciones adversas en el lugar de la inyección	N=274	N=311	N=251	N=263
Eritema en el lugar de la inyección	11.7%	9.6%	12.7%	9.5%
Dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección	15.3%	20.9%	20.3%	17.5%
Inflamación en el lugar de la inyección	9.5%	6.8%	7.6%	6.1%
Temperatura $> 98.6^{\circ}\text{F}$ o febrícula (Días 1-14)	12.4%	35.7%	10.8%	10.3%
	N=243	N=285	N=221	N=237
Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$	10.3%	16.8%	10%	4.2%
Temperatura $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$	2.1%	3.5%	2.3%	2.5%

* Vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo
N = número de participantes con información disponible

Cuadro 2:

Incidencias de eventos adversos sistémicos no solicitados $\geq 5\%$ en cualquier grupo después de cada dosis de VAQTA en niños sanos entre 12 y 23 meses de edad que recibieron VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad y PREVNAR*

Evento adverso: Días 1-14	Dosis 1		Dosis 2	
	VAQTA solo	VAQTA + ProQuad + PREVNAR concomitantemente	VAQTA solo	VAQTA + ProQuad concomitantemente
	N=274	N=311	N=251	N=263
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración				
Irritabilidad	3.6%	6.1%	2.8%	2.7%
Infecciones e infestaciones				

Infección de las vías respiratorias superiores	3.3%	6.1%	4.8%	5.7%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Dermatitis de pañal	1.1%	6.1%	2.4%	3.4%

* Vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo

En la Etapa I de un estudio randomizado, abierto y multicéntrico, se randomizó a niños de 15 meses de edad para recibir la primera dosis de VAQTA solo (N=151) o concomitantemente con PedvaxHIB e INFANRIX (N=155); otro grupo de niños de 15 meses de edad fueron randomizados para recibir la primera dosis de VAQTA solo (N=152) o concomitantemente con PedvaxHIB (N=159). Todos los grupos recibieron la segunda dosis de VAQTA solo por lo menos 6 meses después de la primera dosis. La distribución racial de los participantes del estudio de Etapa I fue la siguiente: 63.9% de raza caucásica, 17.5% hispanoamericanos, 14.7% de raza negra, 2.6% de otras razas y 1.3% asiáticos. La distribución de los participantes por sexo fue 54.0% de sexo masculino y 46.0% de sexo femenino. En la Etapa II de este estudio, 654 niños adicionales entre 12 y 17 meses de edad recibieron la primera dosis de VAQTA solo seguido de la segunda dosis de VAQTA 6 meses después. La distribución racial de los participantes del estudio de la Etapa II fue: 66.1% de raza caucásica, 10.6% hispanoamericanos, 16.8% de raza negra, 4.7% de otras razas y 1.5% asiáticos. La distribución de los participantes por sexo fue 51.2% de sexo masculino y 48.8% de sexo femenino.

El cuadro 3 presenta las tasas de reacciones locales solicitadas en el lugar de inyección de VAQTA y las tasas de temperaturas elevadas ($\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ y $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$) que ocurrieron dentro de los 5 días después de cada dosis de VAQTA y las temperaturas elevadas $>98.6^{\circ}\text{F}$ durante un total de 14 días después de cada dosis de VAQTA. Las ocurrencias de estos eventos se registraron diariamente en las tarjetas de diario. El cuadro 4 presenta las tasas de eventos adversos sistémicos no solicitados que ocurrieron dentro de un periodo de 14 días en $\geq 5\%$ después de cada dosis de VAQTA.

Cuadro 3:

Incidencia de reacciones adversas locales solicitadas en el lugar de inyección de VAQTA y temperaturas elevadas después de cada dosis de VAQTA en niños sanos entre 12 y 23 meses de edad que recibieron VAQTA solo o concomitantemente con PedvaxHIB con INFANRIX, o sin éste (Etapa I) y aquéllos que recibieron VAQTA solo en ambas dosis (Etapa II)

	Etapa I			Etapa II	
	Dosis 1		Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2
Reacción adversa: Días 1-5 a menos que se indique	VAQTA solo	VAQTA + PedvaxHIB e Infanrix o VAQTA + PedvaxHIB concomitante	VAQTA solo	VAQTA solo	VAQTA solo
Reacciones adversas en el lugar de la inyección	N=256	N=302	N=503	N=647	N=599
Eritema en el lugar de la inyección	18.0%	19.9%	21.5%	11.7%	16.2%
Dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección	21.9%	36.4%	27.4%	20.1%	22.9%
Inflamación en el lugar de la inyección	10.2%	14.2%	10.1%	7.1%	7.0%
Temperatura $> 98.6^{\circ}\text{F}$ o febrícula (Días 1-14)	10.2%	17.2%	10.7%	10.0%	8.2%
	N=234	N=290	N=473	N=631	N=591
Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$	9.0%	16.9%	9.1%	9.4%	8.6%
Temperatura $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$	3.8%	3.1%	3.2%	2.9%	2.4%

N = número de participantes con información disponible

Cuadro 4:

Incidencias de eventos adversos sistémicos no solicitados $\geq 5\%$ en cualquier grupo después de cada dosis de VAQTA en niños sanos entre 12 y 23 meses de edad que recibieron VAQTA solo o concomitantemente con PedvaxHIB, con INFANRIX o sin éste (Etapa I) y aquéllos que recibieron VAQTA solo en ambas dosis (Etapa II)

	Etapa I			Etapa II	
	VAQTA solo	VAQTA + PedvaxHIB e Infanrix o VAQTA + PedvaxHIB concomitante	VAQTA solo	VAQTA solo	VAQTA solo
Evento adverso: Días 1-14	N=256	N=302	N=503	N=647	N=599
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	3.9%	8.3%	3.8%	4.6%	3.8%
Dentición	3.1%	2.3%	1.4%	5.7%	4.3%
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración					
Irritabilidad	6.3%	9.6%	4.0%	8.8%	6.5%
Infecciones e infestaciones					
Infección de las vías respiratorias superiores	2.3%	3.3%	3.0%	4.9%	5.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Rinorrea	2.0%	4.0%	3.8%	6.2%	3.8%

La información presentada en los Cuadros 1 hasta el 4 sobre las reacciones locales solicitadas y los eventos adversos sistémicos solicitados y no solicitados con una incidencia $\geq 5\%$ después de cada dosis de VAQTA es representativa de otros estudios clínicos de VAQTA realizados en niños entre 12 y 23 meses de edad. En los cinco estudios llevados a cabo en niños entre 12 y 23 meses de edad, $\geq 39.9\%$ de los participantes experimentaron reacciones adversas locales y $\geq 55.7\%$ de los participantes experimentaron eventos adversos sistémicos. La mayoría de los eventos adversos locales y sistémicos fueron de intensidad leve a moderada.

Se observaron las siguientes reacciones adversas locales no solicitadas y eventos adversos sistémicos adicionales con una frecuencia común de $\geq 1\%$ a $< 10\%$ en cualquier estudio clínico individual. Este listado incluye únicamente las reacciones adversas que no se informan en ninguna otra sección del inserto. Dichas reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos ocurrieron entre aquéllos que recibieron VAQTA solo o VAQTA administrado concomitantemente dentro de un periodo de 14 días después de cualquier dosis de VAQTA en cuatro estudios clínicos.

Trastornos oculares: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, vómitos.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: Hematoma en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección.

Infecciones e infestaciones: Otitis media, nasofaringitis, rinitis, infección viral, crup, faringitis estreptocócica, laringotraqueobronquitis, exantema viral, gastroenteritis viral, roséola.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, llanto.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos, congestión nasal, congestión respiratoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea vesicular, erupción cutánea tipo sarampión / tipo rubéola, erupción cutánea tipo varicela, erupción cutánea morbiliforme.

Eventos adversos serios (Niños entre 12 y 23 meses de edad): en los cinco estudios llevados a cabo en participantes entre 12 y 23 meses de edad, 0.7% (32/4374) de los participantes informaron un evento adverso serio después de cualquier dosis de VAQTA, y 0.1% (5/4374) de los participantes informaron un evento adverso serio considerado como relacionado con la vacuna a criterio del investigador del estudio. La información sobre los eventos adversos serios se recogió en el periodo definido en cada protocolo (14, 28 o 42 días). Los eventos adversos serios relacionados con la vacuna que ocurrieron después de cualquier dosis de VAQTA con o sin vacunas concomitantes, incluyeron convulsión febril (0.05%), deshidratación (0.02%), gastroenteritis (0.02%) y celulitis (0.02%).

Niños / Adolescentes: entre 2 y 18 años de edad

En 11 estudios clínicos, 2615 niños sanos entre 2 y 18 años de edad recibieron por lo menos una dosis de VAQTA. Estos estudios incluyeron la administración de VAQTA en dosis y regímenes variables (1377 niños recibieron una o más dosis de 25U). La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron por lo menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 84.7% de raza caucásica, 10.6% nativos norteamericanos, 2.3% afroamericanos, 1.5% hispanoamericanos, 0.6% de otras razas, 0.2% orientales. La distribución de los participantes por sexo fue 51.2% de sexo masculino y 48.8% de sexo femenino.

En un estudio de eficacia, doble ciego, controlado con placebo (es decir, el Estudio de eficacia de Monroe), 1037 niños y adolescentes sanos entre 2 y 16 años de edad fueron randomizados para recibir una dosis primaria de 25U de VAQTA y una dosis de refuerzo de VAQTA 6, 12 o 18 meses después, o placebo (diluyente de alumbre). Todos los participantes del estudio fueron de raza caucásica: 51.5% fueron de sexo masculino y 48.5% de sexo femenino. Los participantes recibieron seguimiento los días 1 a 5 después de la vacunación para determinar la ocurrencia de fiebre y las reacciones adversas locales, y los días 1 a 14 para determinar los eventos adversos sistémicos. Las reacciones / eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de la inyección que fueron informadas por el 6.4% de los participantes. El cuadro 5 presenta un resumen de las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos informados en $\geq 1\%$ de los participantes.

No hubo diferencias significativas en las tasas de algún evento adverso o reacción adversa entre aquéllos que recibieron la vacuna y el placebo después de la Dosis 1.

Cuadro 5:

Reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos ($\geq 1\%$) en niños y adolescentes sanos del Estudio de eficacia de Monroe

Evento adverso	VAQTA (N=519)		Placebo (diluyente de alumbre) ^{††} (N=518) Tasa (porcentaje)
	Dosis 1* Tasa (porcentaje)	Refuerzo Tasa (porcentaje)	
Lugar de la inyección [§]	n=515	n=475	n=510
Dolor	6.4%	3.4%	6.3%
Sensibilidad	4.9%	1.7%	6.1%
Eritema	1.9%	0.8%	1.8%
Inflamación	1.7%	1.5%	1.6%
Calor	1.7%	0.6%	1.6%
Sistémico ^{¶¶}	n=519	n=475	n=518
Dolor abdominal	1.2%	1.1%	1.0%
Faringitis	1.2%	0%	0.8%
Dolor de cabeza	0.4%	0.8%	1.0%

N = número de participantes enrolados / randomizados.

Porcentaje = porcentaje de participantes con información disponible con eventos adversos

n = número de participantes con información disponible sobre eventos adversos

* Diferencias no estadísticamente significativas entre los dos grupos.

† Segunda inyección de placebo no administrada debido a que se rompió el código del estudio.

‡ Placebo (diluyente aluminio) = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo.

§ Reacciones adversas en el lugar de la inyección (VAQTA) Días 1-5 después de la vacuna con VAQTA.

¶¶ Eventos adversos sistémicos informados los Días 1-15 después de la vacunación, independientemente de la causalidad.

Adultos: a partir de 19 años de edad y mayores

En un estudio clínico de etiqueta abierta, 240 adultos sanos entre 18 y 54 años de edad fueron randomizados para recibir VAQTA (50U/1-mL) con Typhim Vi (vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi) y YF-Vax (vacuna contra la fiebre amarilla) de manera concomitante (N=80), vacuna de polisacáridos

contra la tifoidea Vi y vacuna contra la fiebre amarilla concomitantemente (N=80), o VAQTA solo (N=80). Aproximadamente 6 meses después, a los participantes que recibieron VAQTA se les administró una segunda dosis de VAQTA. La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron VAQTA con la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla, o sin éstas, fue la siguiente: 78.3% de raza caucásica, 14.2% asiáticos, 3.3% de otras razas, 2.1% afroamericanos, 1.7% de la India, 0.4% hispanoamericanos. La distribución de los participantes por sexo fue 40.8% de sexo masculino y 59.2% de sexo femenino. Se monitoreó a los participantes para determinar reacciones adversas locales y fiebre durante 5 días y eventos adversos sistémicos durante 14 días después de cada vacunación. En los 14 días después de la primera dosis de VAQTA, la proporción de participantes con eventos adversos fue similar entre los que recibieron VAQTA administrado concomitantemente con la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con los que recibieron la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla sin VAQTA.

El cuadro 6 presenta un resumen de las reacciones adversas locales solicitadas y el cuadro 7 presenta un resumen de los eventos adversos sistémicos no solicitados informados en $\geq 5\%$ en adultos que recibieron una o dos dosis de VAQTA solo y para los participantes que recibieron VAQTA concomitantemente con la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla. No hubo quejas sistémicas solicitadas informadas en una tasa $\geq 5\%$. Ocurrió fiebre $\geq 101^\circ\text{F}$ en 1.3% de los participantes en cada grupo.

Cuadro 6:

Incidencias de reacciones adversas locales solicitadas en adultos sanos ≥ 19 años de edad que ocurrieron a $\geq 5\%$ después de cualquier dosis

Evento adverso	VAQTA administrado solo (N=80)	Vacunas VAQTA + ViCPS* y contra la fiebre amarilla administradas
	Tasa (porcentaje)	
Lugar de la inyección[†]		
Dolor / sensibilidad / inflamación	78.8%	70.3%
Calor	23.7%	23.7%
Hinchazón	16.2%	8.8%
Eritema	17.5%	6.3%

N = número de participantes enrolados / randomizados.

Porcentaje = porcentaje de participantes con evento adverso.

*ViCPS = vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi.

[†]VAQTA administrado concomitantemente con la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi (ViCPS) y la vacuna contra la fiebre amarilla.

[‡]Reacciones adversas en el lugar de la inyección (VAQTA) Días 1-5 después de la vacunación

Cuadro 7:

Incidencias de eventos adversos sistémicos no solicitados en adultos ≥ 19 años de edad que ocurrieron a $\geq 5\%$ después de cualquier dosis

Sistema corporal Evento adverso	VAQTA administrado solo (N=80)	vacunas VAQTA + ViCPS* y contra la fiebre amarilla administradas concomitantemente [†] (N=80)
	Tasa (porcentaje)	
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración[‡]		
Astenia / fatiga	7.5%	11.3%
Escalofríos	1.3%	7.5%
Trastornos gastrointestinales[‡]		
Náuseas	7.5%	12.5%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo[‡]		
Mialgia	5.0%	10.0%
Dolor en el brazo	0.0%	6.3%

Trastornos del sistema nervioso ‡		
Dolor de cabeza	23.8%	26.3%
Infecciones e infestaciones ‡		
Infección de las vías respiratorias superiores	7.5%	3.8%
Faringitis	2.5%	6.3%

N = número de participantes enrolados / randomizados con información disponible.

Porcentaje = porcentaje de participantes con eventos adversos con información disponible.

*ViCPS = vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi.

†VAQTA administrada concomitantemente con la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi (ViCPS) y la vacuna contra la fiebre amarilla.

‡Eventos adversos sistémicos informados los Días 1-15 después de la vacunación, independientemente de la causalidad.

En cuatro estudios clínicos que comprendieron 1645 participantes adultos a partir de 19 años de edad en adelante quienes recibieron una o más dosis de 50U de la vacuna contra la hepatitis A, los participantes recibieron seguimiento para determinar los casos de fiebre y las reacciones adversas locales 1 a 5 días después de la vacunación, y para los eventos adversos sistémicos 1 a 14 días después de la vacunación. Un estudio de ciego simple evaluó las dosis de VAQTA con cantidades variables de antígeno viral y/o contenido de alumbre en adultos sanos ≥ 170 libras y ≥ 30 años de edad (N = 210 adultos que recibieron la dosis de 50U/1 mL). En un estudio abierto se evaluó VAQTA administrado con inmunoglobulina (IG) o solo (N = 164 adultos que recibieron VAQTA solo). Un tercer estudio en ciego simple evaluó 3 diferentes lotes de VAQTA (N = 1112). El cuarto estudio que también fue de ciego simple evaluó dosis de VAQTA con cantidades variables de antígeno viral en adultos sanos ≥ 170 libras y ≥ 30 años de edad (N = 159 adultos que recibieron la dosis de 50U/1 mL). En general, la distribución racial de los participantes del estudio que recibieron por lo menos una dosis de VAQTA fue la siguiente: 94.2% de raza caucásica, 2.2% de raza negra, 1.5% hispanos, 1.5% orientales, 0.4% de otras razas, 0.2% nativos norteamericanos. 47.6% de los participantes fueron de sexo masculino y 52.4% de sexo femenino. La reacción / evento adverso más común fue dolor / inflamación / sensibilidad en el lugar de la inyección que fue informado por el 67.0% de los participantes. De todas las reacciones en el lugar de la inyección que se informaron, 99.8% fueron de intensidad leve (es decir, fácilmente toleradas y que no requirieron intervención médica) o moderada (es decir, que interfirieron mínimamente con la actividad usual y que posiblemente requirieron una pequeña intervención médica). A continuación, en el cuadro 8 se presentan las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos que fueron informados por $\geq 5\%$ de los participantes, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Cuadro 8:

Incidencias de reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos $\geq 5\%$ en adultos a partir de 19 años de edad en adelante

Sistema corporal	VAQTA (cualquier dosis) (N=1645)
Eventos adversos	Tasa (n / total n)
Trastornos del sistema nervioso*	n=1641
Dolor de cabeza	16.1%
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración†	n=1640
Dolor / sensibilidad / inflamación en el lugar de la inyección	67.0%
Calor en el lugar de la inyección	18.2%
Hinchazón en el lugar de la inyección	14.7%
Eritema en el lugar de la inyección	13.7%

N = número de participantes enrolados / randomizados.

n = número de participantes en cada categoría con información disponible.

Porcentaje = porcentaje de participantes con información disponible con evento adverso.

*Eventos adversos sistémicos informados los Días 1 al 14 después de la vacunación, independientemente de la causalidad.

†Reacciones adversas en el lugar de la inyección (VAQTA) y medición de la fiebre los Días 1 a 5 después de la vacunación.

Se observaron los siguientes eventos adversos sistémicos no solicitados adicionales entre los que recibieron VAQTA, los cuales ocurrieron dentro de un periodo de 14 días con una frecuencia común de $\geq 1\%$ a $< 10\%$ después de cualquier dosis y que no se informan en ningún otro lugar del inserto. Estas reacciones adversas se han informado en 4 estudios clínicos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, rigidez

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: trastornos en la menstruación

Experiencia posterior a la comercialización

Se han informado los siguientes eventos adversos adicionales con el uso de la vacuna comercializada. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño no definido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos sanguíneos y linfáticos: trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré; ataxia cerebelosa; encefalitis.

Estudio de seguridad observacional posterior a la comercialización

En un estudio de supervivencia y seguridad, de 60 días y posterior a la comercialización que se realizó en una organización grande que ofrece seguro médico de asistencia restringida en los Estados Unidos de América, un total de 42,110 personas ≥ 2 años de edad recibieron 1 o 2 dosis de VAQTA (13,735 participantes niños / adolescentes y 28,375 adultos). La seguridad se monitoreó de manera pasiva mediante una búsqueda electrónica en la base de datos automatizada de los registros médicos correspondientes a las visitas a la sala de emergencia y a las visitas ambulatorias, hospitalizaciones y fallecimientos. Se revisaron las historias médicas cuando un evento se consideraba posiblemente relacionado con la vacuna a criterio del investigador. Ninguno de los eventos adversos serios identificados fueron determinados como relacionados con la vacuna a criterio del investigador. El investigador determinó que la diarrea / gastroenteritis, que originó visitas ambulatorias, era la única reacción adversa no sería relacionada con la vacuna en el estudio.

No se identificaron reacciones adversas relacionadas con la vacuna que no hubieran sido informadas en los estudios clínicos previos con VAQTA.

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

No hay información acerca de sobredosis.

4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que VAQTA produce anticuerpos contra la hepatitis A según lo determinado por la prueba de ELISA. Se ha demostrado que la protección contra la enfermedad de la hepatitis A está relacionada con la presencia de anticuerpos. Sin embargo, no se ha determinado el título más bajo necesario para ofrecer la protección.

4.1 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia de VAQTA: Estudio clínico de Monroe

Se evaluaron la inmunogenicidad y la eficacia protectora de VAQTA en un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo que comprendió 1037 niños y adolescentes sanos susceptibles entre 2 y 16 años de edad en una comunidad de Estados Unidos de América con brotes recurrentes de hepatitis A

(Estudio de eficacia de Monroe). Todos estos niños eran de raza caucásica y 51.5% eran de sexo masculino y 48.5% de sexo femenino. Cada niño recibió una dosis intramuscular de VAQTA (25U) (N=519) o placebo (diluyente de alumbre) (N=518). Entre aquéllos que inicialmente eran seronegativos (que se determinó por una modificación del radioinmunoensayo de HAVAB [RIA]), se logró la seroconversión en >99% de los que recibieron la vacuna dentro de un periodo de 4 semanas después de la vacunación. Se demostró que el inicio de la seroconversión después de una dosis única de VAQTA era paralelo al inicio de la protección contra la enfermedad clínica de la hepatitis A.

Debido al largo periodo de incubación de la enfermedad (aproximadamente 20 a 50 días, o más en niños), la eficacia clínica se basó en casos¹ confirmados de hepatitis A que ocurrieron ≥ 50 días después de la vacunación con la finalidad de excluir a todos los niños que incubaron la infección antes de la aplicación de la vacuna. En los participantes que inicialmente eran seronegativos, se observó que la eficacia protectora de una dosis única de VAQTA era de 100% con 21 casos de hepatitis A clínicamente confirmados que ocurrieron en el grupo de placebo y ninguno en el grupo de la vacuna ($p < 0.001$). También se comparó el número de casos clínicamente confirmados de hepatitis A ≥ 30 días después de la vacunación. En este análisis, ocurrieron 28 casos de hepatitis A clínicamente confirmada en el grupo de placebo, mientras que no ocurrió ninguno en el grupo de la vacuna ≥ 30 días después de la vacunación. Además, en este estudio se observó que no ocurrieron casos de hepatitis A clínicamente confirmada en el grupo de la vacuna después del día 16². Después de demostrar la protección con una dosis única, y finalizado el estudio, se administró una dosis de refuerzo a un subconjunto de participantes que recibieron la vacuna 6, 12 o 18 meses después de la dosis primaria.

No ocurrieron casos de enfermedad por hepatitis A clínicamente confirmada ≥ 50 días después de la vacunación en los participantes vacunados del Estudio de eficacia de Monroe monitoreados durante un periodo de hasta 9 años.

Otros estudios clínicos

La eficacia de VAQTA en otros grupos de edad se basó en la inmunogenicidad medida 4 a 6 semanas después de la vacunación. Se observó que VAQTA fue inmunogénico en todos los grupos de edad.

Niños: entre 12 y 23 meses de edad

En un estudio clínico, se randomizaron niños entre 12 y 23 meses de edad para recibir la primera dosis de VAQTA con M-M-R II y VARIVAX, o sin estas (N = 617) y la segunda dosis de VAQTA con Tripedia, o sin ésta, y de manera opcional la vacuna oral contra el poliovirus (que ya no cuenta con autorización en EE. UU.) u IPOL (N=555). La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron por lo menos una dosis de VAQTA fue la siguiente: 56.7% de raza caucásica, 17.5% hispanoamericanos, 14.3% afroamericanos, 7.0% nativos norteamericanos, 3.4% de otras razas, 0.8% orientales, 0.2% asiáticos y 0.2% de la India. La distribución de los participantes por sexo fue 53.6% de sexo masculino y 46.4% de sexo femenino. En la población de análisis, hubo 471 niños inicialmente seronegativos entre 12 y 23 meses de edad quienes recibieron la primera dosis de VAQTA con (N=237) o sin (N=234) M-M-R II y VARIVAX de los cuales 96% (IC de 95%: 93.7%, 97.5%) sufrieron seroconversión (que se define como tener un título de anti-HAV ≥ 10 mIU/mL) posterior a la dosis 1 con una media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) de anti-HAV de 48 mIU/mL (IC de 95%: 44.7, 51.6). Hubo 343 niños en la población de análisis quienes recibieron la segunda dosis de VAQTA con (N=168) o sin (N=175) Tripedia y la vacuna oral opcional contra el poliovirus o IPOL de los cuales 100% (IC de 95%: 99.3%, 100%) sufrieron seroconversión después de la dosis 2 con una GMT de anti-HAV de 6920 mIU/mL (IC de 95%: 6136, 7801). De los niños que recibieron únicamente VAQTA en ambas visitas, 100% (n=97) sufrieron seroconversión después de la segunda dosis de VAQTA.

¹ La definición de caso clínico incluía todo lo siguiente que ocurría al mismo tiempo: 1) uno o más signos o síntomas clínicos típicos de hepatitis A (por ejemplo, ictericia, malestar, fiebre ≥ 38.3 °C); 2) elevación del anticuerpo IgM contra la hepatitis A (HAVAB-M); 3) elevación de alanina transferasa (ALT) ≥ 2 veces el límite superior de lo normal.

² Un vacunado no cumplió con los criterios predefinidos para la hepatitis A clínicamente confirmada, pero tuvo un aumento positivo de hepatitis A IgM y enzima hepática límite (ALT) en los días 34, 50 y 58 después de la vacunación con síntomas clínicos leves observados en los días 49 y 50.

En un estudio clínico que contó con la participación de 653 niños sanos entre 12 y 15 meses de edad, 330 fueron randomizados para recibir VAQTA, ProQuad y vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo, y 323 fueron randomizados para recibir ProQuad y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo de manera concomitante seguido de VAQTA 6 semanas después. La distribución racial de los participantes del estudio fue la siguiente: 60.3% de raza caucásica, 21.6% afroamericanos, 9.5% hispanoamericanos, 7.2% de otras razas, 1.1% Asia / Pacífico y 0.3% nativos norteamericanos. La distribución de los participantes por sexo fue 50.7% de sexo masculino y 49.3% de sexo femenino. En la población de análisis, la tasa de seropositividad para el anticuerpo de la hepatitis A (que se define como el porcentaje de participantes con un título de anti-HAV ≥ 10 mIU/mL) fue 100% (n=182; IC de 95%: 98.0%, 100%) posterior a la dosis 2 con una GMT de anti-HAV de 4977 mIU/mL (IC de 95%: 4068, 6089) cuando VAQTA se administró con ProQuad y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo y 99.4% (n=159, IC de 95%: 96.5%, 100%) posterior a la dosis 2 con una GMT de anti-HAV de 6123 mIU/mL (IC de 95%: 4826, 7770) cuando se administró VAQTA solo. Estas tasas de seropositividad fueron similares cuando VAQTA se administró con ProQuad y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo, o sin estas.

En un estudio randomizado, abierto y multicéntrico que comprendió la participación de 617 niños de 15 meses de edad, 306 fueron randomizados para recibir VAQTA con PedvaxHIB e INFANRIX, o sin estas, y 311 fueron randomizados para recibir VAQTA con PedvaxHIB, o sin éste. La distribución racial de los participantes del estudio fue la siguiente: 63.9% de raza caucásica, 17.5% hispanoamericanos, 14.7% de raza negra, 2.6% de otras razas y 1.3% asiáticos. La distribución de los participantes por sexo fue 54.0% de sexo masculino y 46.0% de sexo femenino. La tasa de seropositividad para el anticuerpo de la hepatitis A (definida como el porcentaje de participantes con un título de anti-HAV ≥ 10 mIU/mL) 4 semanas después de la dosis 2 fue 100% (n=208, IC de 95%: 98.2%, 100.0%) en aquellos que recibieron VAQTA de manera concomitante con PedvaxHIB e INFANRIX o concomitantemente con PedvaxHIB. En aquellos participantes que recibieron VAQTA solo, la tasa de seropositividad para el anticuerpo de la hepatitis A fue 100% (n=183, IC de 95%: 98.0%, 100.0%), independientemente del seroestado de la hepatitis A en la basal. En general, la GMT de anti-HAV en los grupos concomitantes fue 3616.5 mIU/mL (IC de 95%: 3084.5, 4240.2). La GMT de anti-HAV en los grupos no concomitantes fue 4712.6 mIU/mL (IC de 95%: 3996.8, 5556.8). Se observaron respuestas similares en los participantes que inicialmente eran seronegativos y seropositivos.

En tres estudios clínicos combinados, 1022 participantes que inicialmente eran seronegativos recibieron 2 dosis de VAQTA solo o concomitantemente con otras vacunas. De los participantes seronegativos, 99.9% lograron un título de anti-HAV ≥ 10 mIU/mL (IC de 95%: 99.5%, 100%) y una GMT de anti-HAV de 5392.1 mIU/mL (IC de 95%: 4996.5, 5819.0) 4 semanas después de la dosis 2 de VAQTA.

Niños / Adolescentes: entre 2 y 18 años de edad

Se combinaron los datos de inmunogenicidad de once estudios clínicos randomizados realizados en niños y en adolescentes entre 2 y 18 años de edad quienes recibieron VAQTA (25U/0.5 mL). Estos estudios incluyeron la administración de VAQTA en dosis y regímenes variables (N=404 recibieron 25U/0.5 mL), el Estudio de eficacia de Monroe (N=973) y estudios de comparación para los cambios en el proceso y en la formulación (N=1238). La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron por lo menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 84.8% de raza caucásica, 10.6% nativos norteamericanos, 2.3% afroamericanos, 1.5% hispanoamericanos, 0.6% de otras razas, 0.2% orientales.

La distribución de los participantes por sexo fue 51.2% de sexo masculino y 48.8% de sexo femenino. Las proporciones de participantes que sufrieron seroconversión 4 semanas después de la primera y de la segunda dosis administradas cada 6 meses fueron 97% (n=1230; IC de 95%: 96%, 98%) y 100% (n=1057; IC de 95%: 99.5%, 100%) de participantes con una GMT de anti-HAV de 43 mIU/mL (IC de 95%: 40, 45) y 10,077 mIU/mL (IC de 95%: 9394, 10,810), respectivamente.

Adultos: a partir de 19 años de edad y mayores

Se combinaron los datos de inmunogenicidad de cinco estudios clínicos randomizados realizados en adultos de 19 años de edad y mayores quienes recibieron VAQTA (50U/1-mL). Un estudio de ciego simple evaluó las dosis de VAQTA con cantidades variables de antígeno viral y/o contenido de alumbre en adultos sanos ≥ 170 libras y ≥ 30 años de edad (N=208 adultos recibieron la dosis de 50U/1 mL). Un estudio abierto evaluó VAQTA administrado con inmunoglobulina o solo (N=164 adultos que recibieron VAQTA solo). Un tercer estudio fue de ciego simple y evaluó 3 diferentes lotes de VAQTA (N=1112). El cuarto estudio fue de ciego simple y evaluó dosis de VAQTA con cantidades variables de antígeno viral

en adultos sanos ≥ 170 libras y ≥ 30 años de edad (N=159 adultos recibieron la dosis de 50U/1 mL). El quinto estudio fue un estudio abierto para evaluar diversos regímenes para el momento de administración de la dosis de refuerzo de VAQTA (6, 12 y 18 meses después de la dosis 1, N=354). La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron por lo menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 93.2% de raza caucásica, 2.5% afroamericanos, 2.1% hispanoamericanos, 1.4% orientales, 0.5% otras razas, 0.3% nativos norteamericanos. La distribución de los participantes por sexo fue 44.8% de sexo masculino y 55.2% de sexo femenino. La proporción de participantes que sufrieron seroconversión 4 semanas después de la primera y segunda dosis que se administraron cada 6 meses fue 95% (n=1411; IC de 95%: 94%, 96%) y 99.9% (n=1244; IC de 95%: 99.4%, 100%) con GMTs de 37 mIU/mL (IC de 95%: 35, 38) y 6013 mIU/mL (IC de 95%: 5592, 6467), respectivamente. Además, a las 2 semanas posteriores a la vacunación, 69.2% (n=744; IC de 95%: 65.7%, 72.5%) de los adultos tuvieron seroconversión con una GMT de anti-HAV de 16 mIU/mL después de una dosis única de VAQTA.

Programación de la administración de la dosis de refuerzo

Niños / Adolescentes: entre 2 y 18 años de edad

En el Estudio de eficacia de Monroe, los niños recibieron una segunda dosis de VAQTA (25U/0.5 mL) 6, 12 o 18 meses después de la dosis inicial. Para los participantes que recibieron ambas dosis de VAQTA, en el cuadro 9 se presentan las GMT y las proporciones de participantes que sufrieron seroconversión 4 semanas después de la dosis de refuerzo que se administró 6, 12 y 18 meses después de la primera dosis.

Cuadro 9:
Niños / Adolescentes del Estudio de eficacia de Monroe
Tasas de seroconversión (%) y media geométrica de los títulos (GMT) para las cohortes de los participantes que recibieron las vacunas, inicialmente seronegativos, en el momento de la dosis de refuerzo (25U) y 4 semanas después

Meses después de la dosis inicial de 25U	Cohorte* (n=960) 0 y 6 meses	Cohorte* (n=35) 0 y 12 meses	Cohorte* (n=39) 0 y 18 meses
	Tasa de seroconversión GMT (mIU/mL) (IC de 95%)		
6	97% 107 (98, 117)	—	—
7	100% 10433 (9681, 11243)	—	—
12	—	91% 48 (33, 71)	—
13	—	100% 12308 (9337, 16226)	—
18	—	—	90% 50 (28, 89)
19	—	—	100% 9591 (7613, 12082)

* Las muestras de sangre se obtuvieron en los puntos de evaluación correspondientes a antes de la administración del refuerzo y después de la administración del refuerzo

Adultos: A partir de 19 años de edad y mayores

Entre los 5 estudios clínicos randomizados realizados en adultos a partir de los 19 años de edad en adelante, que se describen en la Sección 4.1 *Información clínica sobre seguridad o estudios clínicos: otros estudios clínicos*, hubo datos adicionales donde se administró una dosis de refuerzo de VAQTA (50U/1 mL) 12 o 18 meses después de la primera dosis. Para los participantes en estos estudios que recibieron ambas dosis de VAQTA, las proporciones de los que tuvieron seroconversión 4 semanas después de la administración de la dosis de refuerzo 6, 12 y 18 meses después de la primera dosis

fueron 100% de 1201 participantes, 98% de 91 participantes y 100% de 84 participantes, respectivamente. Las GMT en mIU/mL un mes después de que los participantes recibieran la dosis de refuerzo a los 6, 12 o 18 meses después de la dosis primaria fueron 5987 mIU/mL (IC de 95%: 5561, 6445), 4896 mIU/mL (IC de 95%: 3589, 6679) y 6043 mIU/mL (IC de 95%: 4687, 7793), respectivamente.

Duración de la respuesta inmune

En el seguimiento de los participantes en el Estudio de eficacia de Monroe, en los niños (≥ 2 años de edad) y adolescentes que recibieron dos dosis (25U) de VAQTA, se observaron niveles detectables de anticuerpos anti-HAV (≥ 10 mIU/mL) en 100% de los participantes durante por lo menos 10 años después de la vacunación. En los participantes que recibieron VAQTA en 0 y 6 meses, la GMT fue 819 mIU/mL (n=175) en 2.5 a 3.5 años y 505 mIU/mL (n=174) en 5 a 6 años, y 574 mIU/mL (n=114) en 10 años después de la vacunación. En los participantes que recibieron VAQTA en 0 y 12 meses, la GMT fue 2224 mIU/mL (n=49) en 2.5 a 3.5 años, 1191 mIU/mL (n=47) en 5 a 6 años, y 1005 mIU/mL (n=36) en 10 años después de la vacunación. En los participantes que recibieron VAQTA en 0 y 18 meses, la GMT fue 2501 mIU/mL (n=53) en 2.5 a 3.5 años, 1614 mIU/mL (n=56) en 5 a 6 años, y 1507 mIU/mL (n=41) en 10 años después de la vacunación.

En los adultos que recibieron VAQTA en 0 y 6 meses, la respuesta de los anticuerpos de la hepatitis A hasta la fecha ha demostrado que continúa por lo menos 6 años. Hubo presencia de niveles detectables de anticuerpos anti-HAV (≥ 10 mIU/mL) en 100% (378/378) de los participantes con una GMT de 1734 mIU/mL en 1 año, 99.2% (252/254) de los participantes con una GMT de 687 mIU/mL en 2 a 3 años, 99.1% (219/221) de los participantes con una GMT de 605 mIU/mL en 4 años, y 99.4% (170/171) de los participantes con una GMT de 684 mIU/mL en 6 años después de la vacunación.

Actualmente se desconoce la duración total del efecto protector de VAQTA en las personas sanas que reciben la vacuna.

Administración concomitante de VAQTA e inmunoglobulina

Se evaluó el uso concurrente de VAQTA (50U) e inmunoglobulina (IG, 0.06 mL/kg) en un estudio clínico abierto y randomizado que comprendió la participación de 294 adultos sanos entre 18 y 39 años de edad. Los adultos fueron randomizados para recibir 2 dosis de VAQTA cada 24 semanas (N=129), la primera dosis de VAQTA concomitante con una dosis de IG seguida de la segunda dosis de VAQTA solo 24 semanas después (N=135) o IG sola (N=30). La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron por lo menos una dosis de VAQTA o IG en este estudio fue la siguiente: 92.3% de raza caucásica, 4.0% hispanoamericanos, 3.0% afroamericanos, 0.3% nativos norteamericanos, 0.3% de Asia / Pacífico. La distribución de los participantes por sexo fue 28.7% de sexo masculino y 71.3% de sexo femenino.

El cuadro 10 proporciona las tasas de seroconversión y la media geométrica de los títulos (GMT) a 4 y 24 semanas después de la primera dosis en cada grupo de tratamiento y a un mes después de la dosis de refuerzo de VAQTA (administrado a las 24 semanas) [ver sección 3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: Uso con inmunoglobulinas].

Cuadro 10:

Tasas de seroconversión (%) y media geométrica de los títulos (GMT) después de la vacunación con VAQTA más IG, VAQTA solo e IG sola

Semanas	VAQTA más IG	VAQTA	IG
	Tasa de seroconversión GMT (mIU/mL) (IC de 95%)		
4	100% 42 (39, 45) (n=129)	96% 38 (33, 42) (n=135)	87% 19 (15, 23) (n=30)
24	92% 83 (65, 105) (n=125)	97%* 137* (112, 169) (n=132)	0% No detectable† (n=28)
28	100% 4872 (3716, 6388) (n=114)	100% 6498 (5111, 8261) (n=128)	N/A

*La tasa de seroconversión y la GMT en el grupo que recibió VAQTA solo fueron significativamente mayores que en el grupo que recibió VAQTA más IG (p=0.05, p<0.001, respectivamente).

†No detectable se define como <10mIU/mL.

N/A = No corresponde.

Intercambiabilidad de la dosis de refuerzo

En un estudio clínico, randomizado y de doble ciego realizado en 537 adultos sanos, entre 18 y 83 años de edad, se evaluó la respuesta inmune a una dosis de refuerzo de VAQTA y HAVRIX que se administró 6 o 12 meses después de una dosis inicial de HAVRIX. Los participantes fueron randomizados para recibir VAQTA (50U) como una dosis de refuerzo 6 meses (N=232) o 12 meses (N=124) después de una dosis inicial de HAVRIX o HAVRIX (1440 EL. U) como una dosis de refuerzo 6 meses (N=118) o 12 meses (N=63) después de una dosis inicial de HAVRIX. La distribución racial de los participantes del estudio que recibieron la dosis de refuerzo de VAQTA o HAVRIX en este estudio fue la siguiente: 87.2% de raza caucásica, 8.0% afroamericanos, 1.9% hispanoamericanos, 1.3% orientales, 0.9% asiáticos, 0.4% de la India; 0.4% de otras razas. La distribución de los participantes por sexo fue 44.9% de sexo masculino y 55.1% de sexo femenino. Cuando VAQTA se administró como una dosis de refuerzo después de HAVRIX, la vacuna produjo una respuesta inmune adecuada (ver el cuadro 11) [ver sección 3.2. Dosis y vía de administración: Dosis y esquema de vacunación].

Cuadro 11:

Tasa de seropositividad, tasa de respuesta al refuerzo* y media geométrica del título 4 semanas después de una dosis de refuerzo de VAQTA o HAVRIX que se administró 6 a 12 meses después de la primera dosis de HAVRIX†

Primera dosis	Dosis de refuerzo	Tasa de seropositividad	Tasa de respuesta al refuerzo*	Media geométrica del título
HAVRIX 1440 EL.U.	VAQTA 50 U	99.7% (n=313)	86.1% (n=310)	3272 (n=313)
HAVRIX 1440 EL.U.	HAVRIX 1440 EL.U.	99.3% (n=151)	80.1% (n=151)	2423 (n=151)

*La tasa de respuesta al refuerzo se define como mayor o igual a un incremento de 10 veces desde el título pre-refuerzo al post-refuerzo y el título post-refuerzo ≥ 100 mIU/mL.

†Estudio llevado a cabo en adultos a partir de los 18 años de edad en adelante.

Respuesta inmune a vacunas administradas concomitantemente

Estudios clínicos de VAQTA con M-M-R II, VARIVAX y Tripedia

En el estudio clínico donde los niños de 12 meses de edad recibieron la primera dosis de VAQTA de manera concomitante con M-M-R II y VARIVAX que se describió en la Sección 4.1 Información preclínica sobre seguridad o estudios clínicos: Otros estudios clínicos, las tasas de seroprotección para la hepatitis A fueron similares entre los dos grupos que recibieron VAQTA con M-M-R II y VARIVAX, o sin estas. Se evaluaron las respuestas inmunes al sarampión, paperas y rubéola en 241 participantes, 263 participantes y 270 participantes, respectivamente. Las tasas de seropositividad fueron 98.8% [IC de 95%: 96.4%, 99.7%] para el sarampión, 99.6% [IC de 95%: 97.9%, 100%] para las paperas y 100% [IC de 95%: 98.6%, 100%] para la rubéola, las cuales fueron similares a las tasas históricas observadas (tasas de seropositividad de 99% para los tres antígenos, con un límite inferior del IC de 95% >89%) después de la vacunación con una primera dosis de M-M-R II en este grupo de edad. Los datos de este estudio no fueron suficientes para evaluar adecuadamente la respuesta inmune a VARIVAX administrado concomitantemente con VAQTA. En este mismo estudio, se administró la segunda dosis de VAQTA a los 18 meses de edad con Tripedia (DTaP), o sin ésta. Las tasas de seropositividad para la difteria y tétanos fueron similares a las tasas de los controles históricos. Sin embargo, los datos de este estudio no fueron suficientes para evaluar la respuesta de la tos ferina de DTaP cuando se administra con VAQTA. Las tasas de seroprotección para la hepatitis A fueron similares entre los dos grupos que recibieron VAQTA con M-M-R II y VARIVAX, o sin estas, y entre los dos grupos que recibieron VAQTA con DTaP, o sin éste.

Estudios clínicos de VAQTA con ProQuad y Prevnar

En el estudio clínico del uso concomitante de VAQTA con ProQuad y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo en niños entre 12 y 15 meses de edad descrito en la Sección 4.1 Información preclínica sobre seguridad o estudios clínicos: Otros estudios clínicos, las GMT de anticuerpos para *S. pneumoniae* tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F 6 semanas después de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo que se administró concomitantemente con ProQuad y VAQTA no fueron inferiores en comparación con las GMT que se observaron en el grupo que recibió la

vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo con ProQuad solo (los límites inferiores del IC de 95% alrededor de la diferencia múltiple para los 7 serotipos excluyeron 0.5). Para el componente de varicela de ProQuad, en los participantes con títulos de anticuerpos en la basal <1.25 gpELISA unidades/mL, la proporción con un título ≥ 5 gpELISA unidades/mL 6 semanas después de su primera dosis de ProQuad no fue inferior (definido como un cambio de -10 puntos porcentuales) cuando ProQuad se administró con VAQTA y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo en comparación con la proporción con un título ≥ 5 gpELISA unidades/mL cuando ProQuad se administró con la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo sola (diferencia en la tasa de seroprotección -5.1% [IC de 95%: -9.3, -1.4%]). Las respuestas de la hepatitis A fueron similares cuando se hizo la comparación entre los dos grupos que recibieron VAQTA con ProQuad, o sin éste, y la vacuna conjugada heptavalente contra el neumococo. Las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos para la varicela y *S. pneumoniae* tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F fueron similares entre los grupos a 6 semanas después de la vacunación.

Estudios clínicos de VAQTA con INFANRIX y PedvaxHIB

En el estudio clínico de administración concomitante de VAQTA con INFANRIX y PedvaxHIB en niños de 15 meses de edad, que se describió en la *Sección 4.1 Información preclínica sobre seguridad o estudios clínicos: Otros estudios clínicos*, cuando la primera dosis de VAQTA se administró de manera concomitante con INFANRIX y PedvaxHIB o PedvaxHIB, no hubo interferencia en la respuesta inmune a la hepatitis A según lo medido por las tasas de seropositividad después de la dosis 2 de VAQTA en comparación con la administración de ambas dosis de VAQTA solo. Cuando la dosis 1 de VAQTA se administró concomitantemente con PedvaxHIB e INFANRIX o PedvaxHIB, no hubo interferencia en la respuesta inmune a *Haemophilus influenzae* B (según lo medido por la proporción de participantes que lograron un título de anticuerpos anti-polirribosilribitol fosfato >1.0 mcg/mL a 4 semanas después de la vacunación), en comparación con los participantes que recibieron PedvaxHIB e INFANRIX o PedvaxHIB. Cuando VAQTA se administró de manera concomitante con INFANRIX y PedvaxHIB, no hubo interferencia en las respuestas inmunes a 4 semanas después de la vacunación con los antígenos de la tos ferina (PT, FHA o pertactina, según la medición de las GMT) y ninguna interferencia en las respuestas inmunes al toxoide de difteria o al toxoide del tétanos (según lo medido por la proporción de participantes que lograron un título de anticuerpos >0.1 IU/mL) en comparación con la administración de INFANRIX y PedvaxHIB.

Estudios clínicos de VAQTA con la vacuna polisacárida contra la Tifoidea Vi y la vacuna viva y atenuada contra la fiebre amarilla

En el estudio clínico del uso concomitante de VAQTA con la vacuna *polisacárida* contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla en adultos entre 18 y 54 años de edad que se describió en la *sección 3.8 Reacciones adversas*, las tasas de respuesta de anticuerpos para los polisacáridos tifoidea Vi y fiebre amarilla fueron adecuadas cuando la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla se administraron concomitantemente con (N=80) y no concomitantemente sin VAQTA (N=80). La tasa de seropositividad para la hepatitis A cuando se administraron concomitantemente VAQTA, la vacuna de polisacáridos contra la tifoidea Vi y la vacuna contra la fiebre amarilla fue en general similar a cuando se administró VAQTA sola [ver *sección 3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: Uso con otras vacunas*].

No existen datos suficientes para evaluar la respuesta inmune a VAQTA y la vacuna contra el poliovirus cuando se administran de manera concomitante.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Aluminio (como sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo)
Borato de sodio
Cloruro de sodio
Agua para Inyección

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto luego de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar la vacuna de 2 a 8°C.

NO CONGELAR, ya que el congelamiento destruye la potencia.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

VAQTA 25U/0.5 mL

Caja de cartón x 10 viales de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL, Caja de cartón x 1 vial de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL y 1 aguja 23GX1", Caja de cartón x 2 viales de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL y 2 agujas 23GX1", Caja de cartón x 10 viales de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL y 10 agujas 23GX1", Caja de cartón x 1 jeringa prellenada de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 0.5mL y 1 aguja 23GX1" contenidas en blíster de poliéster/polietilentereftalato incoloro, Caja de cartón x 2 jeringas prellenadas de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 0.5mL y 2 agujas 23GX1" contenidas en blíster de poliéster/polietilentereftalato incoloro, Caja de cartón x 10 jeringas prellenadas de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 0.5mL y 10 agujas 23GX1" contenidas en blíster de poliéster/polietilentereftalato incoloro.

VAQTA 50U/1 mL

Caja de cartón x 10 viales de vidrio tipo I incoloro x 1mL, Caja de cartón x 1 vial de vidrio tipo I incoloro x 1mL y 1 aguja 23GX1", Caja de cartón x 2 viales de vidrio tipo I incoloro x 1mL y 2 agujas 23GX1", Caja de cartón x 10 viales de vidrio tipo I incoloro x 1mL y 10 agujas 23GX1", Caja de cartón x 1 jeringa prellenada de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 1mL y 1 aguja 23GX1" contenidas en blíster de poliéster/polietilentereftalato incoloro, Caja de cartón x 2 jeringas prellenadas de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 1mL y 2 agujas 23GX1" contenidas en blíster de poliéster/polietilentereftalato incoloro, Caja de cartón x 10 jeringas prellenadas de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 1mL y 10 agujas 23GX1" contenidas en blíster de poliéster/polietilentereftalato incoloro.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL DESECHO FINAL

Ninguna conocida.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: Dec-2018.

Las marcas comerciales aquí descritas son propiedad de sus respectivas compañías.