FICHA TÉCNICA
PROBIVAC-B

1. Denominación distintiva
PROBIVAC-B

2. Denominación genérica
Antígeno de superficie de virus de HB REC

3. Composición cualitativa y cuantitativa

	10 µg/0.5 mL	20 µg/1 mL	200 µg/10 mL
Antígeno de superficie del virus de Hepatitis B recombinante	10.000 µg (1)	20.000 µg (1)	200.000 µg (1)

(1) Origen ADN recombinante expresado en *Hansenula polymorpha* DL-du, pH-HBs

4. Forma farmacéutica
Suspensión

5. Datos clínicos

5.1 Indicaciones terapéuticas
PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) está indicada para la inmunización activa contra la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), incluyendo todos los subtipos conocidos, para la prevención de sus consecuencias potenciales como son la hepatitis aguda y crónica, la insuficiencia y la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar en contacto con el virus. Además de la Secretaría de Salud, La Organización Mundial de la Salud y la Academia Americana de Pediatría recomiendan actualmente la aplicación de la vacuna anti-hepatitis B como parte del esquema de inmunización de rutina en la infancia.

La vacunación está recomendada en individuos de alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B.

Pre-exposición al virus

1. Personas con riesgos ocupacionales de infección por exposición a sangre, hemoderivados o fluidos corporales contaminados por sangre, incluyendo trabajadores de la salud, trabajadores de instituciones de salud mental y trabajadores de seguridad pública.
2. Residentes de instituciones de salud mental, guarderías infantiles, asilos de ancianos y salones de clase.
3. Pacientes en programas de hemodiálisis. Pacientes con insuficiencia renal crónica que requieran participar en programas de diálisis.
4. Receptores de productos sanguíneos (ej. factor VIII ó IX) en forma frecuente como los pacientes hemofílicos. La vacuna se recomienda aún en aquellos pacientes que usan concentrados celulares tratados con solventes o detergentes para minimizar los riesgos.
5. Contactos intrafamiliares y compañeros sexuales positivos para hepatitis B, incluyendo niños adoptados

positivos para el VHB.
6. Usuarios de drogas intravenosas ilegales.
7. Hombres ó mujeres con múltiples compañeros sexuales, especialmente aquellos que tengan otro tipo de enfermedades de transmisión sexual.
8. Viajeros a zonas endémicas.
9. Personas originarias de zonas endémicas.

Post-exposición al virus
1. Niños nacidos de madres seropositivas a VHB.
2. Exposición accidental, percutánea o de mucosas, al virus.
3. Exposición sexual a compañeros positivos para VHB.

5.2 Posología y vía de administración
La dosis de 20 µg de vacuna en una suspensión de 1 mL que se utiliza principalmente en sujetos de 20 años de edad y mayores. Dosis de 10 µg de vacuna en una suspensión de 0.5 mL se utilizan en neonatos y lactantes. En adolescentes puede emplearse la dosis para adulto si se anticipa un bajo apego al esquema de vacunación, ya que después de dos inyecciones de esta dosis se obtiene un porcentaje más alto de vacunados con niveles protectores de anticuerpos (≥ 10 UI/L).

Esquemas de inmunización:
Inmunización primaria: Se requiere una serie de tres inyecciones intramusculares para alcanzar una protección óptima. Se han utilizado dos esquemas de inmunización primaria con efectos inmunoprotectores similares: Los esquemas que tienen más tiempo entre la segunda y la tercera dosis, como la inmunización a los 0, 1 y 6 meses producen títulos de anticuerpos anti-HBs más elevados después de tres dosis.
Este esquema se utiliza en niños hasta la edad de 19 años inclusive, con una dosis de 10 µg. El esquema con inmunización a los 0, 1 y 2 meses dará una protección más rápida y se espera que permita un mejor apego del paciente. A los 12 meses debe administrarse un refuerzo.
En lactantes, este esquema permite la administración simultánea de la vacuna de hepatitis B con otras vacunas infantiles. Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Inmunización rápida: En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiere una inducción más rápida de protección; por ejemplo, personas que viajan en áreas de alta endemia se puede emplear un esquema de tres inyecciones intramusculares a los 0, 7 y 21 días. Se recomienda una dosis de refuerzo a los 12 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo: Datos de CDC (Centro de control de las enfermedades) sugieren que la protección contra la infección clínica por virus tipo B persiste aun cuando los niveles de anticuerpos sean mínimos o no detectables, por lo que la necesidad de refuerzos de rutina posteriores a la finalización de los esquemas de vacunación, aún no está completamente clara. Refuerzos posteriores a la finalización de los esquemas de vacunación no se recomiendan en EUA, sin embargo las pólizas difieren en otras partes del mundo.

Recomendaciones especiales de la dosis: Recomendación de la dosis para recién nacidos que son portadoras de VHB. La inmunización de estos recién nacidos con PROBIVAC-B® (vacuna antihepatitis B recombinante, Probiomed) (10 µg) debe iniciarse al nacimiento, ya sea utilizado el esquema de inmunización a los 0, 1 y 2 meses o a los 0, 1 y 6 meses; sin embargo el primer esquema proporciona una respuesta inmune más rápida.

Recomendación de la dosis por exposición conocida o supuesta al VHB: En circunstancias donde la exposición al VHB ha ocurrido recientemente (por ejemplo, picarse con una aguja contaminada), la primera dosis de PROBIVAC-B® (vacuna anti-hepatitis B recombinante, Probiomed) puede administrarse simultáneamente con IgHB; sin embargo la aplicación de la inyección deberá hacerse en un sitio separado. Debe aconsejarse el esquema rápido de inmunización.

Recomendación de la dosis para pacientes con hemodiálisis crónica: Para pacientes con hemodiálisis crónica o personas que tienen alterado el sistema inmunológico, el esquema de inmunización primario es de cuatro dosis de 40 µg en la fecha elegida, 1, 2 y 6 meses después de la fecha de la primera dosis. El esquema de inmunización deberá adaptarse a fin de asegurar que el título de anticuerpos anti- HBs permanece por arriba del nivel de protección aceptado de 10 U.I./L.

Vía de administración: PROBIVAC-B® (vacuna antihepatitis B recombinante, Probiomed) debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en niños, o en la región anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños muy pequeños.

La vacuna puede administrarse de manera excepcional por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de coagulación. PROBIVAC-B® (vacuna antihepatitis B recombinante, Probiomed) no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

5.3 Contraindicaciones

Al igual que con todos los medicamentos inyectables, el tratamiento médico apropiado siempre debe de estar disponible, en caso de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna, por lo que no debe de administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los dos componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante). La inmunosupresión en candidatos a la administración de la vacuna no es una contraindicación a su aplicación. Pacientes inmunocomprometidos han demostrado la misma tolerancia a la vacuna que los inmunocompetentes. Sin embargo como se ha indicado previamente, la producción de anticuerpos en pacientes inmunocomprometidos puede estar disminuida, por lo que tales individuos pueden requerir dosis mayores o dosis adicionales. Al igual que en otras vacuna, la administración de PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad febril aguda severa, sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización. PROBIVAC-

B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) no debe de administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Aunque no es una contraindicación mayor la aplicación de PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) debería posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda severa. Debe tenerse en cuenta que debido al largo periodo de incubación que tiene la hepatitis B, si una persona está cursando con una infección subclínica o asintomática por VHB al momento de la inmunización, la vacuna puede no prevenir el desarrollo de la hepatitis B o sus complicaciones. La protección de la vacuna es sólo para la hepatitis producida por virus B y no protege de otras infecciones virales o por otros patógenos hepáticos.

La respuesta inmune es variable dependiendo de factores del hospedero como edad mayor de 40 años, género masculino, obesidad, tabaquismo y la vía de administración. En pacientes con insuficiencia renal en terapia sustitutiva y aquellos que tengan deficiencias inmunológicas se podría requerir un mayor número de dosis. En los casos en que exista riesgo de no lograr la seroconversión en el esquema habitual de dosificación, debe considerarse la evaluación serológica para identificar que el individuo se encuentra protegido.

Como es el caso de todas las vacunas rara vez podrían ocurrir reacciones de tipo anafiláctico por lo que deberá contarse con tratamiento médico adecuado para este tipo de reacciones. PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) no deberá administrase por vía endovenosa bajo ninguna circunstancia.

5.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) puede administrarse concomitantemente con diversas vacunas, tales como DPT, BCG, Polio, anti-hepatitis A, sarampión, rubeola, parotiditis, Hemophilus influenzae b o virus del papiloma humano (VPH), siempre y cuando, estas indicaciones se ajusten adecuadamente con el esquema de inmunización aprobado por las autoridades de Salud de cada país. Las distintas vacunas inyectables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.

La administración de vacuna de la hepatitis B e inmunoglobulina G anti-hepatitis B (IgHB) es recomendable para pacientes después de haberse expuesto al virus bajo las siguientes circunstancias: 1) Exposición accidental a VHB por vía percutánea o por mucosas, 2) Exposición sexual con personas seropositivas al VHB, y 3) Exposición perinatal de un recién nacido de madre seropositiva. La administración simultánea de PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante) e inmunoglobulina G anti-hepatitis B debe de hacerse en sitios diferentes.

5.6 Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental

No se han reportado casos de sobredosificación con PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante). Para otras vacunas anti hepatitis B recombinante, los eventos adversos reportados después de una sobredosificación son semejantes a los observados después de la administración normal de la vacuna.

FICHA TÉCNICA
PROBIVAC-B

5.7 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

El embarazo no es una contraindicación para la vacunación en mujeres que se encuentran en alto riesgo de infectarse por VHB. No hay datos disponibles en relación con la seguridad en la aplicación de la vacuna en el desarrollo del feto, pero debido a que está sólo cuenta con partículas no infecciosas del VHB, el riesgo del feto con la vacunación de la madre es mínimo, en contraste, la infección por VHB de la mujer embarazada puede resultar en una enfermedad grave para la madre e infección crónica para el recién nacido. Los beneficios de la vacuna en mujeres embarazadas, en contraste con el riesgo en mujeres susceptibles a la infección por VHB, exceden a los posibles riesgos de la inmunización.

No se tienen disponibles datos sobre el uso de la vacuna durante la lactancia, ni información sobre la excreción en la leche materna. No obstante, la lactancia no está establecida como una contraindicación para la administración de PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante).

5.8 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Por su origen recombinante de acuerdo con lo observado es poco probable que la vacuna provoque algún efecto que altere la capacidad para conducir o para hacer uso de alguna maquinaria.

5.9 Reacciones secundarias y adversas

El uso en el mundo de millones de dosis de vacuna recombinante de la hepatitis B ha confirmado su seguridad. El efecto secundario más común incluye el dolor en el sitio de aplicación. Otros eventos adversos reportados incluyen edema en sitio de aplicación, fiebre, náusea, vómito, cefalea y fatiga. Aunque datos de investigaciones epidemiológicas han sugerido un incremento en la frecuencia de complicaciones neurológicas, la asociación de tal sintomatología con la vacuna recombinante no ha sido definitivamente establecida. También se ha asociado la aplicación de la vacuna con mialgias, artralgias, eritema, prurito, urticaria y exantema. Un análisis de las reacciones de la vacuna contra el VHB, ha concluido que son mínimas las reacciones anafilácticas asociadas a la misma. La tabla 1 muestra los eventos adversos reportados en personas que han recibido la vacuna anti-hepatitis B recombinante. Los eventos en cada grupo de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1
Reacciones adversas reportadas con el uso de la vacuna anti-hepatitis B recombinante

Sistema	Muy común	Común	Poco común	Rara
Trastornos linfáticos y hematológicos				Linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso central	Cefalea (en niños)	Cefalea (en adultos) Somnolencia	Mareo	Parestesia
Trastornos gastrointestinale s		Náusea Vómito Diarrea Dolor abdominal		

Trastornos de piel y tejido subcutáneo				Urticaria Prurito Exantema (Rash)
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo			Mialgia	Artralgia
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Pérdida del apetito		
Trastornos generales	Dolor y eritema en el sitio de la inyección Fatiga	Fiebre (≥ 37.5 °C) Malestar general Edema del sitio de inyección Reacción en el sitio de inyección (induración)	Cuadro catarral	
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad			

Nota: La frecuencia se define usando el siguiente estándar:

- Muy común: > 1 en 10
- Común: > 1 en 100, pero < de 1 en 10
- Poco común: > 1 en 1,000, pero < de 1 en 100
- Raro: > 1 en 10,000, pero < 1 en 1,000

6. Propiedades farmacológicas

6.1 Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Una serie completa de tres inmunizaciones (esquema de 0, 1 y 6 meses) del antígeno de superficie del virus tipo B, induce en forma consistente una respuesta en la producción de anticuerpos en aproximadamente el 95 % de los receptores seronegativos inmunocompetentes. La respuesta inmune a la vacuna se encuentra relacionada con diversos factores como: género, obesidad, tabaquismo, vía de administración. El porcentaje de seroconversión disminuye con la edad, especialmente en aquellas personas mayores de 40 años. La biotecnología recombinante del ADN y los procesos de purificación involucrados con el desarrollo de la vacuna de anti hepatitis B, aseguran un producto altamente inmunogénico para niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, algunas personas inmunocomprometidas, como pacientes en programas de hemodiálisis, VIH positivos, etc. Responden en forma muy pobre a estas vacunas, por lo que probablemente requieran dosis adicionales. La inmunogenicidad de las vacunas recombinantes ha demostrado ser similar a las vacunas derivadas de plasma. Seguimientos a largo plazo de receptores de vacunas recombinantes han demostrado niveles detectables de anticuerpos durante largos periodos; un título de anticuerpos anti-B por arriba de 10 UI/L se correlaciona con la protección contra la infección de VHB. Estudios realizados han

demostrado que solamente el 5 % de los respondedores a la vacuna no presentan niveles detectables de anticuerpos 10 años después de la inmunización. Datos similares reportados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) sugieren que la protección contra infección clínica por VHB persiste aún cuando no haya niveles detectables de anticuerpos o estos sean muy bajos.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:
Hígado y vías biliares: Pruebas de funcionamiento hepático anormales.

6.2 Datos preclínicos sobre seguridad

Los ensayos de potencia realizados mediante el método descrito en la FEUM con PROBIVAC-B® (Vacuna antihepatitis B recombinante), muestran que tiene una dosis efectiva 50 % (DE50) no menor a la del estándar de referencia. En estos ensayos no se han observado efectos de relevancia clínica que indiquen un perfil de toxicidad, el único efecto observado como es de esperarse es la seroconversión de los animales por la administración del medicamento.
Los datos en la literatura de la vacuna antihepatitis B recombinante muestran que es un producto seguro y bien tolerado al ser administrado de forma aguda o de forma repetida a nivel preclínico.

Los ensayos de toxicidad aguda en ratón y en rata muestran que la administración subcutánea e intraperitoneal respectivamente (40 y 12.5 veces la dosis de humano/kg, respectivamente), no produce efectos clínicos relevantes, así mismo la necropsia de los animales de los estudios no indicaron efectos relacionados al medicamento.
En estudios a dosis repetidas en rata en las que se simuló el esquema de vacunación en humano de 3 inyecciones a intervalos mensuales, una dosis 5 veces la de humano/kg por vía subcutánea, no se encontraron signos tóxicos con relevancia clínica; no se observaron hallazgos que indicaran algún efecto inmuno-toxicológico y no se encontró reacciones de hipersensibilidad después de la segunda o tercera administración.
No se han realizado estudios del potencial efecto carcinogénico o mutagénico, así como el efecto sobre la fertilidad de la vacuna antihepatitis B recombinante.

7. Datos farmacéuticos

7.1 Lista de aditivos

Cloruro de sodio
Fosfato dibásico de sodio heptahidratado
Fosfato monobásico de sodio monohidratado
Hidróxido de aluminio
Hidróxido de sodio 1 N
Tiomersal
Agua para la fabricación de inyectables

7.2 Incompatibilidades

PROBIVAC-B® (Vacuna anti-hepatitis B recombinante) puede administrarse concomitantemente con otras vacunas siempre y cuando se administren en sitios diferentes. PROBIVAC-B® No debe mezclarse con otras vacunas.

7.3 Plazo de caducidad
24 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

7.4 Condiciones de conservación y almacenaje
PROBIVAC-B® (Vacuna anti-hepatitis B recombinante) debe de conservarse en refrigeración, dentro de un intervalo de 2 °C a 8 °C. Evitar la congelación.

7.5 Presentaciones
Caja con un frasco ámpula con 10 µg en 0.5 mL e instructivo anexo.
Caja con un frasco ámpula con 20 µg en 1 mL e instructivo anexo.
Caja con un frasco ámpula con 200 µg en 10 mL e instructivo anexo.

7.6 Leyendas de advertencias y precautorias
No se deje al alcance de los niños.
El uso de este medicamento durante el embarazo y/o lactancia es responsabilidad del médico tratante.
Su venta requiere receta médica.
Léase instructivo anexo.
Literatura exclusiva para médicos.

8. Razón social y domicilio del titular del registro
Probiomed, S.A. de C.V.
San Esteban No. 88, Col. Santo Tomás, Azcapotzalco, C.P. 02020, Ciudad de México, México.

9. Razón social y domicilio del fabricante del medicamento
Probiomed, S.A. de C.V.
San Esteban No. 88, Col. Santo Tomás, Azcapotzalco, C.P. 02020, Ciudad de México, México.

10. Razón social y domicilio del acondicionador
Probiomed, S.A. de C.V.
San Esteban No. 88, Col. Santo Tomás, Azcapotzalco, C.P. 02020, Ciudad de México, México.

11. Razón social y domicilio del distribuidor
Probiomed, S.A. de C.V.
San Esteban No. 88, Col. Santo Tomás. Alcaldía Azcapotzalco, C.P. 02020, Ciudad de México, México.

12. Número de registro
572M2000 SSA

FICHA TÉCNICA
PROBIVAC-B

13. Fecha de vigencia
01 de agosto de 2024

14. Fecha de la última actualización
01 de agosto de 2019

14.1 Número de trámite asociado a dicha actualización
193300423A0142