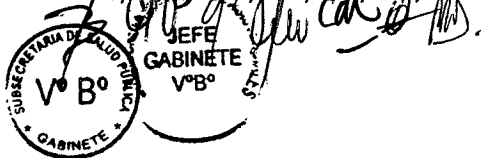




Subsecretaría de Salud Pública  
División de Prevención y control de Enfermedades  
Departamento de Inmunizaciones  
ABG/IVG/AMM/CAA/CGC/MRI/JRS



CIRCULAR B 27 / Nº 03 /

SANTIAGO, 02 FEB. 2018

## INMUNIZACIÓN PROGRAMÁTICA DE LA VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A EN LACTANTES DE 18 MESES, AÑO 2018

### 1.- ANTECEDENTES

La Hepatitis A, es una enfermedad hepática infecto contagiosa de distribución mundial que se presenta en forma esporádica. Su modo de transmisión es de persona a persona por vía fecal - oral o por fuente común como aguas o alimentos contaminados, constituyendo una de las causas más frecuentes de infección de transmisión alimentaria.<sup>1</sup>

En Chile, la Hepatitis A se presenta como una endemia intermedia<sup>2</sup>, caracterizada por la presentación de brotes epidémicos cada cierto número de años, de baja intensidad, esto debido a los niveles desiguales entre saneamiento ambiental y situación socioeconómica que se observa en algunas regiones del país. En el año 2012, en el extremo norte de nuestro país se concentró el mayor número de casos notificados en las regiones de Arica-Parinacota y Tarapacá correspondiendo al 52% de los casos totales notificados<sup>3</sup>, mientras que en la región del Biobío en el año 2014 se notificaron 1.062 casos.

La situación epidemiológica observada en el año 2012 en el extremo norte del país y 2014 en la región del Biobío, llevó a implementar un Plan integral de la Hepatitis A, abarcando aspectos educacionales, comunicacionales, medioambientales, de fiscalización y epidemiológicos; dentro de este último, se estableció la vacunación de la población a los 18 meses y puesta al día hasta los 6 años de edad, con una dosis de vacuna anti virus de la Hepatitis A. Dicho plan fue financiado con recursos otorgados en los proyectos de expansión en la línea presupuestaria de la Estrategia Nacional de Salud. Posteriormente a la realización de esta estrategia, se decidió mantener la inmunización a los 18 meses en forma programática en las 3 regiones.

<sup>1</sup> OMS, Hepatitis A, Nota descriptiva 328, julio 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/es/>

<sup>2</sup> OMS <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs328/es/index.html>

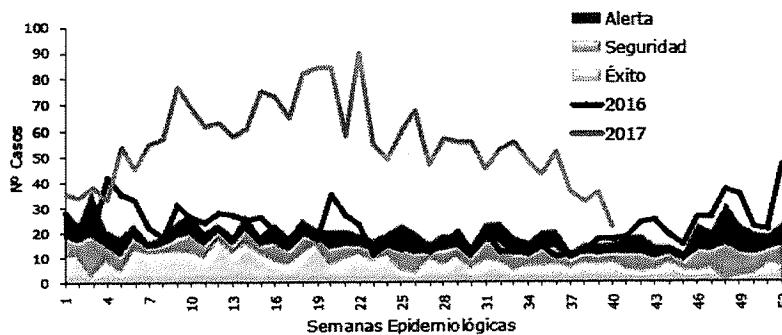
<sup>3</sup> Corresponde a los Códigos CIE 10 B15.0, B15.9, B 19.0 y B 19.9. incluyen las Hepatitis virales sin especificación

## 2.- CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

### 4 Situación epidemiológica nacional

A la semana epidemiológica (SE) N° 40 de 2017, a nivel nacional se notificó un total de 2.227 casos de hepatitis viral tipo A y viral sin especificación, con una tasa acumulada de 12,1 casos por cien mil habitantes (habs.). Estos datos muestran un aumento de un 168% respecto del mismo período del año 2016, cuando se presentó una tasa de 4,5 por cien mil habs. (n=812). En todas las semanas del año 2017, los casos de Hepatitis A, se presentaron sobre lo esperado, según el canal endémico 2009 - 2013, (Figura 1).

**Figura 1: Distribución de casos de hepatitis A y viral sin especificación, según semana epidemiológica y canal endémico (2009 - 2013)\*. Chile, año 2016 y 2017\*\***

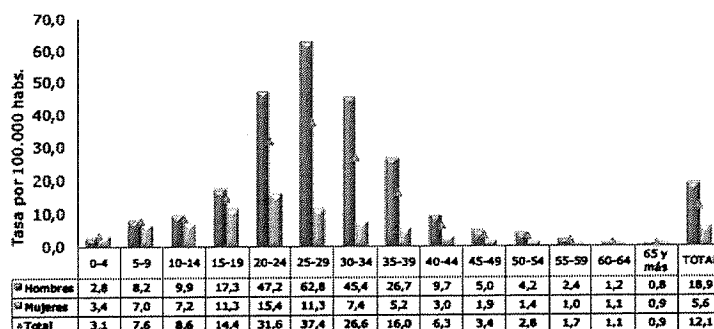


Fuente: Base de datos ENO, DEIS - DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile  
 (\*) sin años 2014 -2015 por ser epidémicos  
 (\*\*) datos provisorios al 18 de octubre de 2017

### Características de los casos:

Las mayores tasas de hepatitis A se presentaron en los grupos etarios quinquenales entre los 20 y los 39 años, que concentraron el 72% del total de casos notificados en el presente año. De ellos, el grupo de 25 a 29 años es el que presenta el mayor riesgo de enfermarse, con una tasa de 37,4 casos por cien mil habitantes. Destaca en este último grupo que los hombres tienen casi 5 veces más riesgo de enfermarse que las mujeres (Figura 2).

**Figura 2: Tasas de incidencia de Hepatitis viral A y sin especificación, según grupo etario y sexo. Chile, SE 1 - 40, año 2017\*.**



Fuente: Base de datos ENQ, DEIS - DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile  
(\* datos provisionales al 18/10/2017)

### Situación epidemiológica regional:

Al 07 de octubre de 2017, se registró un aumento de las tasas respecto a la mediana 2009 - 2016 en la mayoría de las regiones del país, con excepción de Arica y Parinacota, Tarapacá y Atacama. (Tabla 1).

**Tabla 1: Casos y tasas de hepatitis A y viral no especificada, según región de ocurrencia. Chile, años 2016 y 2017\***

Región	Año 2017 (*)		Mediana 2009-2015	Año 2016 (*)	
	Nº de casos SE 1 - 40	Tasa de incidencia por cien mil hab.		Nº de casos SE 1 - 40	Tasa de incidencia por cien mil hab.
Arica y Parinacota	7	2,8	23	21	8,6
Tarapacá	30	8,5	79	69	20,0
Antofagasta	153	23,9	23	25	4,0
Atacama	3	0,9	23	0	0,0
Coquímbo	18	2,3	14	25	3,2
Valparaíso	185	19,9	21	14	0,8
Metropolitana	1257	16,8	131	91	1,2
O'Higgins	35	3,7	7	10	1,1
Maule	41	3,9	11	9	0,9
Biobío	391	18,3	42	509	23,9
Araucanía	71	7,1	13	35	3,5
Los Ríos	13	3,2	1	2	0,5
Los Lagos	11	1,3	2	2	0,2
Aisén	3	2,7	0	0	0,0
Magallanes	9	5,4	1	0	0,0
Total País	2227	11,1	550	812	4,5

Fuente: Base de datos ENQ, DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile  
(\* datos provisionales al 18/10/2017)



La vacuna contra la Hepatitis A es una herramienta de control efectiva. La evidencia científica existente a la fecha, señala que la vacunación en los grupos de edad con alto riesgo de enfermar y que pueden ser la fuente de infección para su entorno, produce un efecto rebaño, que resulta en el descenso de las tasas de incidencia en los demás grupos.

El plan implementado en las Regiones de Arica - Parinacota, Tarapacá y en algunas comunas pertenecientes a la Región del Biobío, ha contribuido a la disminución de las tasas en la mayoría de los grupos etarios.

Dada la situación epidemiológica del año 2017, que ha presentado un aumento de las tasas de notificación a nivel nacional y existiendo regiones donde las condiciones de riesgo para su transmisión permanecen, se justifica incorporar la vacuna Hepatitis A al calendario del Programa Nacional de Inmunizaciones para todos los lactantes de 18 meses del país, a partir del mes de marzo del año 2018.

El presente documento, tiene por objetivo establecer lineamientos de implementación de la vacunación en el resto de las regiones del país.

### **3.-OBJETIVO GENERAL**

Disminuir la transmisión y el riesgo de enfermar de Hepatitis A, en la población susceptible.

### **4.-IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE INMUNIZACIÓN**

A partir del 1º de marzo del año 2018, se incorporará a la vacunación programática, la vacuna contra Hepatitis A, a todos los lactantes de 18 meses del país, con una dosis de vacuna contra el virus de la Hepatitis A.

### **5.-OPERATIVIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA.**

La vacunación se llevará a cabo en todos los vacunatorios públicos y privados en convenio con las SEREMIs de Salud del país.

### **6.-POBLACION OBJETIVO**

Todos los lactantes que cumplan 18 meses de edad a partir del 1º de marzo del año 2018.

### **7.-CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LA VACUNA**

Para el inicio de la vacunación se dispondrá de la vacuna Vaqta® pediátrica del laboratorio Merck Sharp & Dohme.



**Indicación:** la vacuna VAQTA pediátrica, está indicada para la prevención de la enfermedad causada por el virus de la Hepatitis A (VHA) en niños desde los 12 meses hasta los 18 años de edad.

**Forma farmacéutica:** vacuna purificada, inactivada, absorbida en suspensión inyectable de 25 U/0,5 mL.

**Posología para vacunación PNI:** según recomendación de la Organización Mundial de la Salud, cuando la vacuna contra la Hepatitis A se incorpora de manera universal en el calendario de inmunizaciones de un país, se puede utilizar **una dosis**, la que confiere una respuesta inmunológica que asegura su protección.

**Dosis:** 0,5 mL.

**Vía de Administración:** Sólo para uso intramuscular.

**Sitio de punción:**

En los lactantes a partir del año de vida, el sitio preferente para la administración de vacunas por vía intramuscular es el músculo deltoides, según Resolución Exenta N°973/2010 (POE 03-004)

**Presentación:** jeringa prellenada, instrucciones para su uso:

- Agitar bien antes del uso, para obtener una suspensión blanca, ligeramente opaca.
- Fijar la aguja girando en dirección de las manecillas del reloj hasta que la aguja encaje en forma segura en la jeringa.
- Administrar la dosis completa.
- Desechar la aguja y la jeringa en un contenedor de residuos especiales, según Normativa REAS.
- Esta vacuna se puede administrar en forma simultánea con vacuna Pentavalente, Polio e Influenza.

En el **Anexo 1** se presentan las características, indicaciones, dosificación, contraindicaciones, advertencias y precauciones, reacciones adversas, interacciones, descripción, presentación y conservación de la vacuna.

## **8.-ORGANIZACIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

La organización de la estrategia debe ser realizada en los diferentes niveles, lo que permitirá optimizar los recursos humanos y materiales, el empleo de tácticas de captación de la población objetivo acorde a la realidad local de cada región y establecimiento de salud y una comunicación social efectiva todo esto sumado al monitoreo constantes de las coberturas.



## ***Actividades de acuerdo al Nivel de Organización***

### **8.1.1 Nivel Central, Ministerio de Salud.**

- Definir los objetivos sanitarios, los procedimientos administrativos, los estándares técnicos, los lineamientos operativos y los indicadores de cumplimiento de la intervención.
- Diseñar y proveer el soporte comunicacional de la intervención a nivel nacional, que informe y sensibilice a la población, de manera que se genere una demanda espontánea de vacunas en los establecimientos de salud y facilite la aplicación de las diversas estrategias de vacunación.
- Proveer las vacunas, los insumos y la logística de distribución desde el nivel central hasta el nivel intermedio (regional).
- Realizar las coordinaciones intra y extra institucionales necesarias para satisfacer los requerimientos de la planificación y la ejecución de la intervención.
- Oficiar a las SEREMI de Salud y Servicios de Salud del país para comprometer su responsabilidad en la gestión de la intervención y el cumplimiento de sus propósitos sanitarios al nivel regional.
- Coordinar con el Instituto de Salud Pública (ISP) las acciones necesarias en caso de ESAVI y EPRO, que se presenten y que sean de carácter grave y/o causen alarma pública, de acuerdo a lo instruido en la "Guía de Vacunación Segura": Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación e Inmunización y Error Programático.
- Monitorear la buena ejecución de la estrategia.
- Coordinar con el DEIS el monitoreo y análisis de los datos para alertar al nivel intermedio de posibles errores de registro y se pueda efectuar las gestiones necesarias de corrección con el nivel ejecutor, a fin de obtener información veraz para el cálculo de la cobertura.
- El Departamento de Inmunizaciones entregará reportes preliminares mensuales con el avance de cobertura alcanzada. Se entenderá por reporte al informe estadístico de las vacunaciones administradas e informadas al Registro Nacional de Inmunizaciones. (RNI)
- El DEIS en su calidad de entidad responsable de recolectar y analizar las estadísticas de producción de servicios asistenciales de los diversos establecimientos de la red asistencial (pertenecientes y no pertenecientes) debe entregar un reporte de coberturas con los datos validados siendo este informe, el reporte oficial.
- Monitorear que el registro de vacunación sea de calidad y oportuno.



### **8.1.2 Nivel Intermedio, SEREMI.**

- Liderar a través de las SEREMI de Salud y Servicios de Salud la coordinación con los establecimientos públicos y privados que corresponda, para asegurar que la intervención sea ejecutada conforme a los objetivos sanitarios, estándares técnicos y plazos definidos por el Ministerio de Salud (Minsal).
- Instruir las medidas de capacitación, supervisión, fiscalización y reforzamiento del nivel ejecutor que sean necesarias para asegurar que la intervención sea conducida conforme a los objetivos sanitarios, estándares técnicos y plazos definidos por el Minsal. Cautelar y gestionar las vacunas, los insumos y demás recursos públicos destinados a la intervención con máxima eficiencia, y en conformidad con los objetivos sanitarios y estándares técnicos definidos por Minsal.
- Organizar logísticas de distribución de vacunas e insumos que aseguren el abastecimiento suficiente y oportuno de los establecimientos ejecutores, manteniendo la cadena de frío.
- Mantener al día el sistema de inventario online de cada cámara de frío, registrando el ingreso de las vacunas y la distribución que se realiza a cada establecimiento.
- Implementar medidas de monitoreo y rendición de cuentas de las vacunas, los insumos y demás recursos públicos destinados a la intervención.
- Informar periódicamente a los establecimientos de salud el número de vacunados y las brechas para el cumplimiento de las coberturas comprometidas en los plazos acordados.
- Delegar las tareas inherentes a sus responsabilidades en personal idóneo.
- Promover el compromiso de la totalidad de los miembros de los equipos de salud con el éxito de la intervención, ya sea a través de la educación y referencia de las personas elegibles, la entrega de los servicios de vacunación, o el reporte oportuno y fidedigno de las prestaciones.
- Monitorear que el registro de las inmunizaciones en el Registro Nacional de Inmunizaciones se realice en los plazos definidos (hasta 24 horas desde la inmunización) con el fin de disminuir la latencia del registro manual.
- Liderar la coordinación con las Jefaturas de la Red de Atención Primaria para asegurar que la intervención sea ejecutada conforme a los objetivos sanitarios, estándares técnicos y plazos definidos por Minsal.
- Desarrollar acciones dirigidas a comprometer con los Directores de los Establecimientos de Salud de la región la priorización de la actividad de Inmunización.
- Reportar al nivel central la notificación, evaluación e investigación de los ESAVI y EPRO de su región de acuerdo a lo instruido en la "Guía de Vacunación Segura": Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación e Inmunización y Error Programático.
- Implementar estrategias comunicacionales regionales permanentes, durante el inicio de la estrategia, según los lineamientos dispuestos por el Minsal.



### **8.1.3 Nivel Ejecutor, Establecimientos de Salud públicos y privados.**

- Ejecutar las acciones de vacunación en los vacunatorios públicos y privados en convenio conforme a los objetivos sanitarios, estándares técnicos y plazos definidos. Compromiso con las autoridades y del equipo de salud de los establecimientos en el logro de los objetivos, priorizando la estrategia de vacunación en el establecimiento.
- Difundir a todo el personal, tanto profesionales como técnicos de cada establecimiento, las instrucciones contenidas en este documento.
- Conformar equipos de vacunación con personal capacitado, para el desarrollo de la vacunación y el registro de las inmunizaciones, según la necesidad y demanda local.
- Extremar las medidas de control, con el fin de minimizar las pérdidas de vacunas.
- Implementar estrategias comunicacionales locales.
- Coordinar con todos los profesionales y técnicos que realicen intervenciones con la población objetivo de esta vacunación, para la derivación al vacunatorio.
- Entregar información a los padres y/o tutores de los menores en el control de niño sano de los 18 meses que deberán ser vacunados contra la Hepatitis A.
- Realizar el registro en línea en RNI de las vacunas administradas, cumpliendo con los plazos definidos para esta actividad, hasta 24 horas después de la inmunización.
- Al momento de ingresar los datos al RNI, estos deben ser verificados y actualizados si corresponden.
- Registrar en el momento de la vacunación en el cuaderno de salud del niño/a.
- Detectar y notificar a través del sistema on line, los ESAVI y EPRO que se presenten durante el desarrollo de la actividad, realizar investigación y seguimiento de los casos de acuerdo a lo instruido en la "Guía de vacunación Segura": Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación e Inmunización y Error Programático.
- Cumplir estrictamente con la Norma General Técnica sobre los Procedimientos Operativos Estandarizados (POE) para asegurar la calidad en la ejecución y administración de esta vacuna (RES N° 973 del 14.10.2010).
- Previo a la vacunación se debe confirmar, si el menor corresponde a la población objetivo definida y que cumpla con el calendario de vacunación vigente y no existan contraindicaciones para ser inmunizados.

## **9.-COBERTURA ESPERADA**

Se espera lograr una cobertura del 95% respecto a la población proyectada para la intervención.

El indicador de cobertura de vacunación será:

$$\frac{\text{Nº Lactantes de 18 meses vacunados contra Hepatitis A por comuna}}{\text{Total de lactantes de 18 meses según proyección 2018 por comuna}} \times 100$$





## 10.-PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS DEL NIVEL EJECUTOR

- Se adjunta población objetivo (Anexo 2), para las diferentes regiones, según población estimada por el DEIS.
- Cada establecimiento deberá vacunar al 100% de la población objetivo inscrita en su establecimiento.
- La administración de la vacuna comenzará a regir a partir del 1 de marzo del presente año.
- El suministro de vacunas estará ajustado principalmente a las necesidades de la población objetivo y un margen de población que se ajusta a otras necesidades de cada región, identificadas previamente, por lo tanto se deberán extremar las medidas para minimizar las pérdidas de vacunas.
- Los servicios de vacunación deberán ser en establecimientos de salud, tanto en vacunatorios públicos o privados autorizados por la SEREMI de cada región.

## 11.-REGISTRO NACIONAL DE INMUNIZACIONES

- El sistema oficial de reporte de las actividades de vacunación es el Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI).
- El registro debe ser caso-a-caso e inmediatamente posterior a la administración de cada dosis, es decir en presencia de la persona recién vacunada.
- El registro es responsabilidad exclusiva del profesional o técnico que administró la vacuna. En caso de que el registro sea asistido por otra persona, la calidad y veracidad de los datos seguirá siendo responsabilidad del vacunador.
- El registro deberá permitir trazabilidad del individuo vacunado, la comuna de residencia (no de ocurrencia), el vacunador, el lugar y la fecha de vacunación, y el lote de vacuna administrada.
- El registro se debe realizar en el módulo de “Inmunizaciones (PNI)”
- Al momento de ingresar los datos al RNI estos deben ser verificados y actualizados si corresponde.
- Una vez ubicado en “Inmunizaciones (PNI)” se debe registrar el RUN, Pasaporte o folio y verificar los datos personales del usuario (Nombre, edad)
- Verificar o actualizar comuna de residencia si corresponde.
- Verificar datos del Vacunador, seleccionar del listado desplegable el nombre del vacunador que administró la vacuna.
- En el módulo de Inmunizaciones, seleccionar “Hepatitis A “
- Registrar el nombre de vacuna “Hepatitis A”.
- Registrar **Lote** correspondiente a la vacuna administrada.
- Seleccionar el criterio de elegibilidad correspondiente: vacunación programática y luego dosis única.
- Completado todos los campos anteriores guardar.



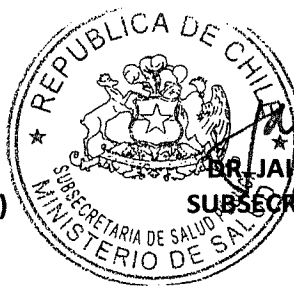
Finalmente, se solicita que cada SEREMI en coordinación con los Servicios de Salud, difunda esta indicación y supervise su cumplimiento en quienes corresponda.

Agradeceré dar máxima prioridad a las coordinaciones para las actividades necesarias en la vacunación, lo que permitirá desarrollar con éxito la estrategia.

Sin otro particular, saluda atentamente



*Andrea Solís Aguirre*  
**DRA. ANDREA SOLÍS AGUIRRE**  
**SUBSECRETARIA DE REDES ASISTENCIALES (S)**



*Jaime Burrows Oyarzún*  
**DR. JAIME BURROWS OYARZUN**  
**SUBSECRETARIO DE SALUD PÚBLICA**

#### **DISTRIBUCIÓN:**

- Jefe Gabinete Ministro
- Jefe Gabinete Subsecretario Salud Pública
- Jefes Gabinete Subsecretario de Redes Asistenciales
- Secretarios Regionales Ministeriales de Salud del país
- Directores Servicios de Salud del país
- Directora Instituto de Salud Pública
- Jefes de Salud Pública - SEREMI de Salud del país
- Encargadas Programa Nacional de Inmunizaciones - SEREMI de Salud del país
- Jefes de Atención Primaria - Servicios de Salud del país
- Coordinadoras Programa Nacional de Inmunizaciones - Servicios de Salud del país
- Jefes Divisiones Subsecretaría de Salud Pública
- Jefes Divisiones Subsecretaría de Redes Asistenciales
- Departamento de Epidemiología
- Departamento de Enfermedades Transmisibles
- Departamento de Ciclo Vital
- Departamento Comunicaciones y Relaciones Públicas del MINSAL
- Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS)
- Sub Departamento de Fármaco Vigilancia (ISP)
- Oficina de Información y Reclamos (OIRS)
- Encargada Salud Responde
- Departamento de Inmunizaciones
- Oficina Coordinación SEREMI - DIPOL
- Oficina de Partes y Archivo



## ANEXO 1

### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

#### VAQTA VACUNA ANTIHEPATITIS A PURIFICADA INACTIVADA ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Indicaciones y Uso

VAQTA VACUNA PEDIÁTRICA ANTIHEPATITIS A PURIFICADA INACTIVADA ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE 25 U/0,5 mL está indicada para la prevención de la enfermedad causada por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas desde los 12 meses **hasta los 18 años** de edad.

VAQTA VACUNA ADULTO ANTIHEPATITIS A PURIFICADA INACTIVADA ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE 50 U/1 mL está indicada para la prevención de la enfermedad causada por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas desde los **19 años** de edad en adelante.

La primera dosis debe ser administrada por lo menos 2 semanas antes de la exposición esperada al VHA.

VAQTA puede ser administrada junto con inmunoglobulina (IG) en un lugar distinto con una jeringa diferente para la profilaxis post-exposición [ver *Estudios Clínicos (14.5)*].

### 1.2 Limitaciones de Uso

VAQTA no prevendrá la hepatitis causada por agentes infecciosos diferentes al virus de la hepatitis A. Dado el largo periodo de incubación (aproximadamente 20 a 50 días) de la hepatitis A, es posible que al momento de administrar la vacuna esté presente una infección de hepatitis A no reconocida. La vacuna no puede prevenir la hepatitis A en esos individuos.

La vacunación con VAQTA podría no provocar una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles.

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis y Esquema

*Niños/Adolescentes (12 meses a 18 años de edad):* La vacunación consiste en una dosis primaria intramuscular de 0,5 mL y una dosis de refuerzo de 0,5 mL administrada por vía intramuscular 6 a 18 meses más tarde.

*Adultos (≥19 años de edad):* La vacunación consiste en una dosis primaria intramuscular de 1,0 mL y una dosis de refuerzo de 1,0 mL administrada por vía intramuscular 6 a 18 meses más tarde.

*Intercambiabilidad de la Dosis de Refuerzo:* Se puede administrar una dosis de refuerzo de VAQTA a los 6 a 12 meses luego de la dosis primaria de otra vacuna contra la hepatitis A inactivada (HAVRIX<sup>2</sup>) [ver *Estudios Clínicos (14.6)*].

### 2.2 Método de Administración

Sólo para uso intramuscular.

- Agitar bien para obtener una suspensión blanca, ligeramente opaca antes del retiro y uso.
- Agitar intensamente para mantener la suspensión de la vacuna.
- Eliminar si la suspensión no parece homogénea o si se observa materia particulada extraña o decoloración.



En los adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años, el sitio preferente para la inyección intramuscular es el músculo deltoides. En los niños entre 12 y 23 meses, el sitio preferente para la inyección intramuscular es la zona anterolateral del muslo.

#### Uso del Vial de Dosis Única

- Retirar la dosis de la vacuna desde el vial de dosis única usando una jeringa y aguja estéril.

#### Uso de la Jeringa Prellenada

Las siguientes instrucciones son para el uso de las jeringas prellenadas de dosis única:

- Agitar bien antes del uso.
- Fijar la aguja girando en dirección de las manecillas del reloj hasta que la aguja encaje en forma segura en la jeringa.
- Administrar la dosis completa de acuerdo al protocolo estándar establecido en DOSIS y ADMINISTRACIÓN.
- Desechar la aguja y la jeringa en un recipiente aprobado para elementos afilados.

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Suspensión estéril disponible en cuatro presentaciones:

- Dosis pediátrica de 0,5 mL en frascos de dosis única y jeringas prellenadas
- Dosis de adulto de 1,0 mL en frascos de dosis única y jeringas prellenadas

*[Ver Descripción (11) para el listado de los componentes de la vacuna y Almacenamiento y Manipulación (16).]*

### **4 CONTRAINDICACIONES**

No administrar VAQTA a individuos con antecedentes de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata (por ej., anafilaxis) luego de una dosis anterior de cualquier vacuna de hepatitis A, o a individuos que hayan tenido una reacción anafiláctica a cualquier componente del VAQTA, incluyendo neomicina *[ver Descripción (11)]*.

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Prevención y Manejo de las Reacciones Alérgicas a la Vacuna**

Téngase tratamiento médico apropiado y supervisión disponible, para manejar posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, tales como anafilaxis, seguida a la administración de la vacuna.

#### **5.2 Hipersensibilidad al Látex**

Téngase cuidado al vacunar a personas sensibles al látex, dado que el tapón del frasco, la tapa del émbolo de la jeringa y la tapa de la punta contienen goma de látex natural que puede causar reacciones alérgicas.

#### **5.3 Inmunocompetencia Alterada**

Las personas inmunocomprometidas, incluyendo los individuos que estén recibiendo terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmunológica disminuida a VAQTA y pueden no estar protegidos contra la infección por VHA después de la vacunación *[ver Interacciones Medicamentosas (7.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]*.



## 6 REACCIONES ADVERSAS

Dado que los estudios clínicos son llevados a cabo en condiciones muy diversas, los porcentajes de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de una vacuna no pueden ser directamente comparados a los porcentajes en los estudios clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.

Las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos más frecuentemente informados en diferentes estudios clínicos a través de grupos etarios diferentes fueron:

- Niños – 12 a 23 meses de edad: dolor/sensibilidad en el sitio de inyección (6,8%-42,1%) y fiebre (12,3% -18,5%).
- Niños/Adolescentes - 2 a 18 años de edad: dolor en el sitio de inyección (18,7%) y cefalea (2,3%).
- Adultos - 19 años y más: dolor en el sitio de inyección, sensibilidad o molestia (67,0%) y cefalea (16,1%) (6,1).

### 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

La seguridad de VAQTA ha sido evaluada en más de 10.000 sujetos con edades de 1 a 85 años. A los sujetos se les administró una o dos dosis de la vacuna. La segunda (dosis de refuerzo) fue administrada 6 meses o más después de la primera dosis.

#### *Niños — 12 a 23 Meses de Edad*

En dos estudios clínicos abiertos que incluyeron 706 niños sanos de 12 a 23 meses de edad y que recibieron una o dos dosis de 25U de VAQTA, los sujetos fueron monitoreados mediante cartillas diarias para reacciones adversas locales y fiebre por 5 días y eventos adversos sistémicos por 14 días luego de cada vacunación. En un estudio, se incorporaron 89 niños y recibieron VAQTA solo. En el otro estudio, los niños fueron aleatorizados a recibir la primera dosis de VAQTA con o sin M-M-R<sup>®</sup> II<sup>1</sup> (Vacuna de virus Vivo contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola) y VARIVAX<sup>\*1</sup> (Vacuna de Virus Vivo contra Varicela) (N=617) y la segunda dosis de VAQTA con o sin Tripedia<sup>3</sup> (Toxoide de Difteria y Tétano y Vacuna de Pertussis Acelular Adsorbida) (DTaP) y opcionalmente, ya sea, ORIMUNE<sup>4</sup> (Vacuna oral trivalente de virus polio vivo) (OPV) o IPOL<sup>3</sup> (Vacuna de virus polio inactivado) (IPV) (N=555). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en estos estudio fue la siguiente: 62.2% Caucásicos; 15.3% Hispanoamericanos; 12.4% Afroamericanos; 6.1% Nativos Americanos; 3.0% otra; 0.7% Orientales, 0.1% Asiáticos y 0.1% Indios. La distribución de sujetos por género fue de 53.2% hombres y 46.8% mujeres. A continuación se encuentran enumerados las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos solicitados (con intervalo de confianza (IC) de 95%) (Tabla 1) y las reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos no solicitados (Tabla 2) informados en  $\geq 1.0\%$  de los niños que recibieron una o dos dosis de VAQTA solo y en los sujetos que recibieron VAQTA concomitantemente con otras vacunas.

**Tabla 1**  
**Incidencia de reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos solicitados en lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad que ocurrieron en  $\geq 1\%$  luego de cualquier dosis**

Evento Adverso	VAQTA administrado solo (N=241)	VAQTA + vacunas administradas concomitantemente* (N=706)
	Porcentaje (n/n total) (IC 95%)	
<b>Sitio de la inyección<sup>1</sup></b>		
Dolor/sensibilidad/inflamación	6.8% (16/236) (3.9%, 10.8%)	8.6% (59/683) (6.6%, 11.0%)
Hinchazón	4.2% (10/236) (2.1%, 7.7%)	5.1% (35/683) (3.6%, 7.1%)
Eritema	3.8% (9/236) (1.8%, 7.1%)	5.9% (40/683) (4.2%, 7.9%)
Calor	2.5% (6/236) (0.9%, 5.5%)	3.2% (22/683) (2.0%, 4.8%)
<b>Sistémico<sup>4</sup></b>		
<b>Fiebre<sup>3</sup></b>		
$\geq 38^{\circ}\text{C}$ , Bucal	12.3% (29/236) (8.4%, 17.2%)	14.6% (99/679) (12.0%, 17.5%)
$\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ , Bucal	3.4% (8/236) (1.5%, 6.6%)	4.9% (33/679) (3.4%, 6.8%)
Anormal	1.7% (4/236) (0.5%, 4.3%)	0.9% (6/679) (0.3%, 1.9%)
Erupción cutánea (similar a sarampión-similar a rubéola, similar a varicela)	0.0% (0/236) (0.0%, 1.5%)	1.8% (12/683) (0.9%, 3.1%)

N=Número de sujetos enrolados/aleatorizados.  
n=Número de sujetos en cada categoría.  
\*VAQTA administrado solo o concomitantemente con M-M-R II y VARIVAX en la Dosis 1. VAQTA administrado solo o concomitantemente con DTaP y vacuna de virus polio opcionalmente con la Dosis 2.  
<sup>1</sup> Reacciones Adversas en el sitio de la inyección (VAQTA) Días 1-5 después de la vacunación  
<sup>3</sup> Eventos Adversos Sistémicos informados en los Días 1-14 después de la vacunación, independientemente de la causalidad.  
<sup>4</sup> Monitoreados en los Días 1-5 después de la vacunación.

<sup>3</sup> Marca registrada de Sanofi Pasteur, Inc.

<sup>4</sup> Marca registrada de Wyeth Pharmaceuticals, Inc.

**Tabla 2**  
Incidencia de reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos no solicitados en lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad que ocurrieron en  $\geq 1\%$

Sistema Corporal Evento Adverso	VAQTA administrado solo (N=241)	VAQTA + vacunas administradas concomitantemente* (N=706)
	Porcentaje (n/n total) (IC 95%)	
<b>Trastornos oculares<sup>†</sup></b>		
Conjuntivitis	0.4% (1/236) (0.0%, 2.3%)	1.3% (9/683) (0.6%, 2.5%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos<sup>†</sup></b>		
Rinorrea	3.7% (9/236) (1.8%, 7.1%)	5.7% (39/683) (4.1%, 7.7%)
Tos	3.7% (9/236) (1.8%, 7.1%)	5.1% (35/683) (3.6%, 7.1%)
Asma	1.2% (3/236) (0.3%, 3.7%)	0.7% (5/683) (0.2%, 1.7%)
Congestión respiratoria	0.4% (1/236) (0.0%, 2.3%)	1.6% (11/683) (0.8%, 2.9%)
Congestión nasal	0.4% (1/236) (0.0%, 2.3%)	1.2% (8/683) (0.5%, 2.3%)
Laringotraqueobronquitis	0.4% (1/236) (0.0%, 2.3%)	1.2% (8/683) (0.5%, 2.3%)
<b>Trastornos gastrointestinales<sup>†</sup></b>		
Diarrea	3.3% (8/236) (1.5%, 6.6%)	5.9% (40/683) (4.2%, 7.9%)
Vómitos	2.9% (7/236) (1.2%, 6.0%)	4.0% (27/683) (2.6%, 5.7%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo<sup>†</sup></b>		
Erupción cutánea	1.7% (4/236) (0.5%, 4.3%)	4.5% (31/683) (3.1%, 6.4%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición<sup>†</sup></b>		
Anorexia	1.7% (4/236) (0.5%, 4.3%)	1.2% (8/683) (0.5%, 2.3%)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Infección respiratoria alta	10.0% (24/236) (6.6%, 14.8%)	10.1% (69/683) (8.0%, 12.6%)
Otitis media	4.1% (10/236) (2.1%, 7.7%)	7.6% (52/683) (5.7%, 9.9%)
Otitis	0.8% (2/236) (0.1%, 3.0%)	1.8% (12/683) (0.9%, 3.1%)
Exantema viral	0.4% (1/236) (0.0%, 2.3%)	1.0% (7/683) (0.4%, 2.1%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración<sup>†</sup></b>		
Irritabilidad	7.1% (17/236) (4.3%, 11.3%)	10.8% (74/683) (8.6%, 13.4%)
Equimosis en el sitio de inyección <sup>†</sup>	0.0% (0/236) (0.0%, 1.6%)	1.0% (7/683) (0.4%, 2.2%)
<b>Trastornos psiquiátricos<sup>†</sup></b>		
Insomnio	1.7% (4/236) (0.5%, 4.3%)	0.7% (5/683) (0.2%, 1.7%)
Llanto	1.2% (3/236) (0.3%, 3.7%)	1.8% (12/683) (0.9%, 3.1%)

N= Número de sujetos enrolados/aleatorizados  
n= Número de sujetos en cada categoría  
\*VAQTA administrado solo o concomitantemente con M-M-R II y VARIVAX en la Dosis 1. VAQTA administrado solo o concomitantemente con DTaP y vacuna de virus polio opcionalmente con la Dosis 2.  
<sup>†</sup>Eventos Adversos Sistémicos informados en los Días 1-14 después de la vacunación, independientemente de la causalidad.  
<sup>‡</sup>Reacciones Adversas en el sitio de la inyección (VAQTA) Días 1-5 después de la vacunación

Eventos Adversos Serios: En un estudio abierto, se aleatorizaron sujetos para recibir VAQTA (Dosis 1) solo (N=308) o VAQTA concomitantemente con M-M-R II y VARIVAX (N=309). Siete niños tuvieron un total de 9 convulsiones entre los 9 y 81 días posteriores a la administración de las vacunas. Ninguno de los eventos se consideró como relacionado a VAQTA por el investigador. Otros eventos serios que ocurrieron durante el estudio incluyeron bronquiolitis (N=1), deshidratación (N=2), neumonía del LID (Lóbulo Inferior Derecho) y asma (N=1) y exacerbación del asma (N=1), los cuales ocurrieron 9 a 46 días posteriores a la administración de VAQTA y el investigador los consideró también como no relacionados a VAQTA.

En un estudio clínico abierto de 1800 sujetos, 699 niños sanos de 12 a 23 meses de edad fueron aleatorizados para recibir dos dosis de VAQTA (N=352) o dos dosis de VAQTA concomitantemente con dos dosis de ProQuad<sup>1</sup> (Vacuna de Virus Vivo contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela) (N=347) separadas al menos por 6 meses. Adicionalmente 1101 sujetos recibieron dos dosis de VAQTA solo con una separación de al menos 6 meses (no aleatorizados), lo que resultó en que 1453 sujetos recibieron dos dosis de VAQTA solo (1101 no aleatorizados y 352 aleatorizados) y 347 sujetos recibieron dos dosis de VAQTA concomitantemente con ProQuad (todos aleatorizados). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron VAQTA con o sin ProQuad fue la siguiente: 66.4% Caucásicos; 19.7% Hispanoamericanos; 6.7% Afroamericanos; 5.0% otros; 2.1% Asiáticos y 0.1% Nativos Americanos. La distribución de sujetos por género fue de 51.2% hombres y 48.8% mujeres. Las Tablas 3 y 4 presentan las reacciones adversas en el sitio de inyección y fiebre  $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$  ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) y  $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$  ( $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1 a 5 post-vacunación) y los eventos adversos sistémicos, incluyendo fiebre o estado febril  $>98.6^{\circ}\text{F}$  ( $>37.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1 a 14 postvacunación) observadas entre los receptores de VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad en un porcentaje de al menos 1% luego de cualquier dosis de VAQTA. Entre todos los sujetos, la fiebre ( $>98.6^{\circ}\text{F}$  ( $>37.0^{\circ}\text{C}$ ) o estado febril) fue el evento adverso sistémico más frecuente y el dolor/sensibilidad en el sitio de inyección fue la reacción adversa más frecuente en el sitio de inyección. Según un análisis a posteriori, el porcentaje de fiebre ( $>98.6^{\circ}\text{F}$  ( $>37.0^{\circ}\text{C}$ ) o estado febril) posteriormente a cualquier dosis de VAQTA aumentó en los sujetos que recibieron VAQTA con ProQuad en comparación a VAQTA solo en los 14 días posteriores a la vacunación (diferencia del riesgo (11.8% [IC 95%: 6.8, 17.2]) y riesgo relativo (1.72 [IC 95%: 1.40, 2.12])). La diferencia en el porcentaje de fiebre ( $>98.6^{\circ}\text{F}$  ( $>37.0^{\circ}\text{C}$ ) o estado febril) fue mayor luego de la Dosis 1 (11.5%) en comparación a la Dosis 2 (4.0%). Los porcentajes de fiebre  $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$  ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) y  $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$  ( $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ ) en los 5 días posteriores a cualquier dosis de VAQTA fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 3**  
Incidencia de reacciones adversas locales en el sitio de inyección solicitadas y no solicitadas de VAQTA que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad después de cualquier dosis de VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad

Reacción Adversa	VAQTA administrado solo (N=1453)	VAQTA + ProQuad (N=347)
	Porcentaje (n/n total)	
Eritema en el sitio de inyección*	21.2% (300/1415)	17.7% (59/334)
Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección*	42.1% (596/1415)	35.9% (120/334)
Hinchazón en el sitio de inyección*	12.6% (178/1415)	13.5% (45/334)
Magulladura en el sitio de inyección* <sup>†</sup>	2.6% (37/1415)	3.0% (10/334)

N= Número de sujetos enrolados/aleatorizados  
n= Número de sujetos en cada categoría  
\*Reacciones Adversas en el sitio de la inyección (VAQTA) Días 1-5 después de la vacunación  
<sup>†</sup> Reacción No Solicitada



Tabla 4

Incidencia de eventos adversos sistémicos por sistema corporal solicitados y no solicitados que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad después de cualquier dosis de VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad

Sistema Corporal Evento Adverso	VAQTA administrado solo (N=1453)	VAQTA + ProQuad (N=347)
	Porcentaje (n/n total)	
<b>Trastornos oculares*</b>		
Conjuntivitis	0.9% (13/1415)	1.5% (5/334)
<b>Trastornos gastrointestinales*</b>		
Constipación	1.1% (15/1415)	0.3% (1/334)
Diarrea	10.1% (143/1415)	6.9% (23/334)
Vómitos	6.4% (90/1415)	4.8% (16/334)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*</b>		
Irritabilidad	11.2% (158/1415)	10.8% (36/334)
Fiebre $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$ ( $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1-5 post-vacunación) <sup>†</sup>	4.0% (56/1383)	4.1% (13/320)
Fiebre $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1-5 post-vacunación) <sup>†</sup>	16.3% (226/1383)	15.9% (51/320)
Fiebre $>98.6^{\circ}\text{F}$ o estado febril ( $>37.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1-14 post-vacunación) <sup>‡</sup>	16.3% (231/1415)	28.1% (94/334)
<b>Sistema Corporal</b>		
Evento Adverso	VAQTA administrado solo (N=1453)	VAQTA + ProQuad (N=347)
	Porcentaje (n/n total)	
<b>Infecciones e infestaciones*</b>		
infección del oído	1.1% (15/1415)	0.0% (0/334)
Gastroenteritis	1.1% (16/1415)	0.6% (2/334)
Gastroenteritis viral	0.8% (11/1415)	1.8% (6/334)
Nasofaringitis	4.7% (66/1415)	4.8% (16/334)
Otitis media	4.0% (56/1415)	3.3% (11/334)
Rinitis	3.2% (45/1415)	0.3% (1/334)
Infección del tracto respiratorio alto	6.6% (93/1415)	9.0% (30/334)
Infección viral	1.1% (16/1415)	0.9% (3/334)
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición*</b>		
Anorexia	0.9% (3/334)	1.1% (15/1415)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*</b>		
Tos	7.8% (111/1415)	6.0% (20/334)
Congestión nasal	2.6% (37/1415)	2.1% (7/334)
Rinorrea	7.6% (107/1415)	6.6% (22/334)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*</b>		
Dermatitis del pañal	1.7% (24/1415)	5.7% (19/334)
Erupción cutánea	2.0% (29/1415)	5.7% (19/334)
Erupción cutánea morbilliforme	0.0% (0/1415)	4.8% (16/334)
N= Número de sujetos enrolados/aleatorizados n= Número de sujetos en cada categoría *Eventos Adversos Sistémicos informados en los Días 1-14 después de la vacunación, independiente de la causalidad. <sup>†</sup> $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ( $38^{\circ}\text{C}$ ) y $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$ ( $39^{\circ}\text{C}$ ), registrada en los Días 1-5 después de la vacunación. <sup>‡</sup> Diferencia del riesgo (11.8% [95% IC: 6.8, 17.2]) y riesgo relativo (1.72 [IC 95%: 1.40, 2.12]) en análisis post-hoc.		

En un estudio clínico abierto, 653 niños de 12 a 23 meses de edad fueron aleatorizados para recibir una primera dosis de VAQTA con ProQuad y Prevenar<sup>4</sup> (Vacuna Conjugada Neumocócica 7- valente) concomitantemente (N=330) o una primera dosis de ProQuad y vacuna neumocócica conjugada 7- valente concomitantemente y luego vacunados con VAQTA 6 semanas más tarde (N=323). Aproximadamente 6 meses más tarde, los sujetos recibieron, ya sea, la segunda dosis de ProQuad y VAQTA concomitantemente o la segunda dosis de ProQuad y VAQTA en forma separada. La distribución por raza de los sujetos que recibieron VAQTA con o sin ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7- valente es la siguiente: 60.3% Caucásicos; 21.6% Afroamericanos; 9.5% Hispanoamericanos; 7.2% otros; 1.1% Asiáticos y 0.3% Nativos Americanos. La distribución de sujetos por género fue de 50.7% hombres y 49.3% mujeres.

Las Tablas 5 y 6 presentan las reacciones adversas en el sitio de inyección (Días 1 a 5 postvacunación con VAQTA) y los eventos adversos sistémicos (Días 1 a 14 postvacunación con VAQTA) observadas entre los receptores de VAQTA concomitantemente con ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente y VAQTA administrado en forma separada de ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente en un porcentaje de al menos 1% luego de cualquier dosis de VAQTA. Entre todos los sujetos, fiebre (>98.6°F ó 37°C o estado febril) fue el evento adverso sistémico más frecuente y el dolor/sensibilidad en el sitio de inyección fue la reacción adversa en el sitio de inyección más frecuente. En los 14 días posteriores a la vacunación con cualquier dosis de VAQTA, el porcentaje de fiebre (>98.6°F ó 37°C o estado febril) se incrementó en los sujetos que recibieron VAQTA con ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente en comparación a VAQTA solo (diferencia del riesgo (20.0% [IC 95%: 13.0, 26.8]) y riesgo relativo (2.10 [IC 95%: 1.59, 2.79] en análisis a posteriori)). Se observó una diferencia en los porcentajes de fiebre después de la Dosis 1 de VAQTA con ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente, pero no después de la Dosis 2 de VAQTA con ProQuad. Los porcentajes de fiebre  $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$  (38°C) y  $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$  (39°C) en los cinco días posteriores a la vacunación fueron similares en ambos grupos de tratamiento (Tabla 6).

En los 28 días posteriores a la vacunación, la administración de la Dosis 1 de VAQTA con la Dosis 1 de ProQuad y la Dosis 4 de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente no aumentó los porcentajes de incidencia de fiebre (>98.6°F ó 37°C o estado febril) en comparación a cuando ProQuad fue administrado solo con la vacuna conjugada neumocócica 7-valente {38.6% y 42.7%, respectivamente; riesgo relativo (0.9 [IC 95%: 0.75, 1.09])} en análisis a posteriori). En forma similar, la administración de la Dosis 2 de VAQTA con la Dosis 2 de ProQuad no aumentó los porcentajes de incidencia de fiebre (>98.6°F ó 37°C o estado febril) en comparación a cuando la Dosis 2 de ProQuad se administra sola {17.4% y 17.0%, respectivamente; riesgo relativo (1.02 [IC 95%: 0.70, 1.51])}

**Tabla 5**  
**Incidencia de reacciones adversas locales solicitadas y no solicitadas que ocurren en  $\geq 1\%$  en el sitio de inyección de VAQTA en lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad que reciben VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad y PCV7\***

Reacción Adversa	VAQTA solo (N=323)	VAQTA with ProQuad + PCV7 (N=330)
	Porcentaje (n/n total)	
Eritema en el sitio de inyección <sup>†</sup>	17.8% (51/286)	13.3% (44/330)
Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección <sup>†</sup>	25.5% (73/286)	25.8% (85/330)
Hinchazón en el sitio de inyección <sup>†</sup>	13.3% (38/286)	9.7% (32/330)
Magulladura en el sitio de inyección <sup>†,‡</sup>	2.4% (7/286)	1.8% (6/330)
Erupción cutánea en el sitio de inyección <sup>‡</sup>	0.3% (1/286)	1.2% (4/330)

N=Número de sujetos enrolados/aleatorizados.  
n=Número de sujetos en cada categoría.  
\* PCV7 = Conjugado neumocócico 7 valente.  
<sup>†</sup> Reacciones adversas en el sitio de inyección (VAQTA) Días 1-5 después de la vacunación.  
<sup>‡</sup> Reacción no solicitada

Tabla 6

Incidencia de eventos adversos sistémicos solicitados y no solicitados que ocurren en  $\geq 1\%$  de lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad luego de cualquier dosis de VAQTA solo o concomitantemente con ProQuad y PCV7\*

Sistema Corporal  Evento Adverso <sup>†</sup>	VAQTA solo (N=323)	VAQTA con ProQuad + PCV7 (N=330)
	Porcentaje (n/n total)	
<b>Trastornos Oculares<sup>‡</sup></b>		
Conjuntivitis	1.4% (4/286)	0.9% (3/330)
<b>Trastornos gastrointestinales<sup>‡</sup></b>		
Diarrea	2.8% (8/286)	4.8% (16/330)
Vómitos	2.1% (6/286)	3.0% (10/330)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración<sup>‡</sup></b>		
Irritabilidad	5.9% (17/286)	7.3% (24/330)
Fiebre $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$ ( $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1-5 postvacunación) <sup>^</sup>	3.9% (10/257)	5.5% (16/293)
Fiebre $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) (Días 1-5 postvacunación) <sup>^</sup>	16.7% (43/257)	18.1% (53/293)
Fiebre $>98.6^{\circ}\text{F}$ ( $37^{\circ}\text{C}$ ) o estado febril (Días 1-14 postvacunación) <sup>^</sup>	18.5% (53/286)	38.2% (126/330)
<b>Infecciones e infestaciones<sup>‡</sup></b>		
Tos infecciosa	1.4% (4/286)	0.9% (3/330)
infección del oído	0.3% (1/286)	1.8% (6/330)
Gastroenteritis	1.0% (3/286)	0.9% (3/330)
Gastroenteritis viral	1.0% (3/286)	0.6% (2/330)
Nasofaringitis	2.4% (7/286)	3.6% (12/330)
Otitis media	5.9% (17/286)	7.6% (25/330)
Otitis media aguda	1.0% (3/286)	0.6% (2/330)
Faringitis	1.0% (3/286)	0.9% (3/330)
Faringitis estreptocócica	1.0% (3/286)	0.6% (2/330)
Rinitis	2.4% (7/286)	2.1% (7/330)
Roseola	0.3% (1/286)	1.5% (5/330)
Infección vías respiratorias altas	6.6% (19/286)	10.3% (34/330)
Infección viral	0.3% (1/286)	2.7% (9/330)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos<sup>‡</sup></b>		
Tos	3.1% (9/286)	4.5% (15/330)
Congestión nasal	1.0% (3/286)	2.1% (7/330)
Rinorrea	3.1% (9/286)	4.8% (16/330)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo<sup>‡</sup></b>		
Dermatitis del pañal	3.1% (9/286)	7.9% (26/330)
Erupción cutánea	1.4% (4/286)	3.0% (10/330)
Erupción cutánea morbiliforme	0.3% (1/286)	2.4% (8/330)
Erupción cutánea vesicular	0.7% (2/286)	1.2% (4/330)

Sistema Corporal	VAQTA solo (N=323)	VAQTA con ProQuad + PCV7 (N=330)
Evento Adverso <sup>†</sup>		
N=Número de sujetos enrolados/aleatorizados. n=Número de sujetos en cada categoría. * PCV7 = Conjugado neumocócico 7 valente. † Luego de la administración de VAQTA con o sin otras vacunas. ‡ Eventos adversos sistémicos informados en los Días 1-14 después de la vacunación, independientemente de la causalidad. § $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ( $38^{\circ}\text{C}$ ) y $\geq 102.2^{\circ}\text{F}$ ( $39^{\circ}\text{C}$ ), registrada en los Días 1-5 post-vacunación ¶ Diferencia del riesgo (20.0% [IC 95%: 13.0, 26.8]) y riesgo relativo (2.10 [IC 95%: 1.59, 2.79]) en análisis post-hoc.		

### Niños/Adolescentes - 2 a 18 Años de Edad Estudio de Eficacia Monroe

El Estudio de Eficacia Monroe fue un estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo de la eficacia protectora, seguridad e inmunogenicidad de VAQTA en 1037 niños y adolescentes sanos, de 2 a 16 años, que inicialmente eran seronegativos para hepatitis A. El control placebo fue diluyente de alumbre. Esos niños fueron aleatorizados para recibir una dosis primaria de 25U de la vacuna de hepatitis A y una dosis de refuerzo 6, 12 o 18 meses más tarde, o placebo (diluyente de alumbre). Todos estos niños eran caucásicos y 51.5 % eran hombres y 48.5% mujeres. En este estudio ciego, los sujetos fueron seguidos 1 a 5 días postvacunación para observar fiebre y reacciones adversas locales y 1 a 14 días para eventos adversos sistémicos. Los eventos/reacciones adversas mas frecuentes fueron reacciones en el sitio de inyección, informadas por 6.4% de los sujetos. La Tabla 7 resume las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos ( $\geq 1\%$ ) informados en este estudio. No hubo diferencias significativas en los porcentajes de cualquiera de los eventos adversos o reacciones adversas entre los receptores de vacuna y placebo luego de la Dosis 1.

Tabla 7

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

Evento adverso	VAQTA (N=519)		Placebo (Diluyente de alumbre)* †,‡
	Dosis 1* Porcentaje (n/n total)	Dosis de refuerzo Porcentaje (n/n total)	
<b>Sitio de inyección<sup>§</sup></b>			
Dolor	6.4% (33/515)	3.4% (16/475)	6.3% (32/510)
Sensibilidad	4.9% (25/515)	1.7% (8/475)	6.1% (31/510)
Eritema	1.9% (10/515)	0.8% (4/475)	1.8% (9/510)
Hinchazón	1.7% (9/515)	1.5% (7/475)	1.6% (8/510)
Calor	1.7% (9/515)	0.6% (3/475)	1.6% (8/510)
<b>Sistémicos<sup>¶</sup></b>			
Dolor abdominal	1.2% (6/519)	1.1% (5/475)	1.0% (5/518)
Faringitis	1.2% (6/519)	0% (0/475)	0.8% (4/518)
Cefalea	0.4% (2/519)	0.8% (4/475)	1.0% (5/518)

N=Número de sujetos enrolados/aleatorizados.

n=Número de sujetos en cada categoría.

\* Sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

† Segunda inyección de placebo no administrada debido a que el código del estudio fue abierto.

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

§ Reacciones adversas en el sitio de inyección (VAQTA) Días 1 -5 después de la vacunación con VAQTA

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

### Estudios Clínicos Combinados

En once estudios clínicos aleatorizados (incluyendo los participantes del estudio de eficacia Monroe) que incluyeron a 2615 niños ( $\geq 2$  años) y adolescentes sanos que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la hepatitis A, los sujetos fueron seguidos para observar fiebre y reacciones adversas locales por 1 a 5 días y eventos adversos sistémicos por 1 a 14 días postvacunación. Estos estudios incluyeron la administración de VAQTA en diferentes dosis y regímenes (N=404 recibieron 25U/0.5 ml), el estudio de eficacia Monroe (N=973) y estudios de comparación de los cambios del proceso y formulación (N=1238). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 84.7% Caucaásicos; 10.6% Indios Americanos; 2.3% Afroamericanos; 1.5% Hispanoamericanos; 0.6% otros; 0.2% Orientales. La distribución de sujetos por género fue de 51.2% hombres y 48.8% mujeres. Los eventos/reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el sitio de inyección, informadas por el 24.3% de los sujetos. De todas las reacciones en el sitio de inyección

informadas, el 99.4% fueron leves (es decir, fácilmente toleradas sin intervención médica) o moderadas (es decir, interfieren de manera mínima con las actividades habituales y posiblemente requieren de una pequeña intervención médica). En la Tabla 8 a continuación se señalan las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos informados por  $\geq 1\%$  de los sujetos, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

**Tabla 8**  
Incidencia  $\geq 1\%$  de reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos en niños y adolescentes sanos de 2 a 18 años de edad

<i>Sistema corporal</i> Evento Adverso	VAQTA Solo (N=2615)	Placebo (Diluyente de alumbre)* (N=542)
	Porcentaje (n/n total) IC 95%	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos<sup>†</sup></b>		
Faringitis	1.5% (40/2609) (1.1%, 2.1%)	0.9% (5/542) (0.3%, 2.1%)
Infección respiratoria alta	1.1% (29/2609) (0.8%, 1.6%)	0.0% (0/542) (0.0%, 0.7%)
Tos	1.0% (26/2609) (0.7%, 1.5%)	0.0% (0/542) (0.0%, 0.7%)
<b>Trastornos gastro intestinales<sup>†</sup></b>		
Dolor abdominal	1.6% (42/2609) (1.2%, 2.2%)	0.9% (5/542) (0.3%, 2.1%)
Diarrea	1.0% (26/2609) (0.7%, 1.5%)	0.0% (0/542) (0.0%, 0.7%)
Vómitos	1.0% (27/2609) (0.7%, 1.5%)	0.2% (1/542) (0.0%, 1.0%)
<b>Trastornos del sistema nervioso<sup>†</sup></b>		
Cefalea	2.3% (60/2609) (1.8%, 3.0%)	1.1% (6/542) (0.4%, 2.4%)
<b>Trastornos generales y reacciones del sitio de administración<sup>†,‡</sup></b>		
Dolor en el sitio de inyección	18.7% (488/2608) (17.2%, 20.3%)	6.4% (34/534) (4.5%, 8.8%)
Sensibilidad en el sitio de inyección	16.9% (441/2608) (15.5%, 18.4%)	6.6% (35/534) (4.6%, 9.0%)
Calor en el sitio de inyección	8.6% (223/2608) (7.5%, 9.7%)	1.7% (9/534) (0.8%, 3.2%)
Eritema en el sitio de inyección	7.5% (195/2608) (6.5%, 8.6%)	1.7% (9/534) (0.8%, 3.2%)
Hinchazón en el sitio de inyección	7.3% (190/2608) (6.3%, 8.4%)	1.7% (9/534) (0.8%, 3.2%)
Fiebre ( $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ( $38,9^{\circ}\text{C}$ ), bucal) <sup>‡</sup>	1.1% (28/2591) (0.7%, 1.6%)	0.9% (5/542) (0.3%, 2.1%)
Equimosis en el sitio de inyección	1.3% (35/2608) (0.9%, 1.9%)	0.4% (2/534) (0.1%, 1.4%)
N=Número de sujetos enrolados/aleatorizados n=Número de sujetos en cada categoría. *Placebo (diluyente de alumbre) = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo. Los datos representan los eventos adversos posteriores a una dosis única de placebo, dado que a ellos les fue desenmascarado el ciego y recibieron vacuna posteriormente. <sup>†</sup> Eventos adversos sistémicos informados en los Días 1-14 después de la vacunación, independientemente de la causalidad <sup>‡</sup> Reacciones adversas en el sitio de inyección (VAQTA) y fiebre medida en los Días 1 a 5 después de la vacunación		

### Adultos — 19 Años de Edad y Mayores

En un estudio clínico abierto, 240 adultos sanos de 18 a 54 años fueron aleatorizados para recibir ya sea VAQTA (50U/1.0 ml) con Typhim Vi<sup>3</sup> (Vacuna tifoidea de polisacárido Vi) y YF-Vax<sup>3</sup> (vacuna de fiebre amarilla) concomitantemente (N=80), vacuna tifoidea de polisacárido Vi y de fiebre amarilla concomitantemente (N=80) o VAQTA solo (N=80). Aproximadamente 6 meses más tarde, a los sujetos que recibieron VAQTA, les fue administrada una segunda dosis de VAQTA. La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron VAQTA con o sin la vacuna tifoidea de polisacárido Vi y la de fiebre amarilla fue la siguiente: 78.3% Caucásicos; 14.2% Orientales; 3.3% otros; 2.1% Afroamericanos; 1.7% Indios; 0.4% Hispanoamericanos. La distribución de sujetos por género fue de 40.8% hombres y 59.2% mujeres. Los sujetos fueron controlados por 5 días para observar reacciones adversas locales y fiebre y por 14 días para eventos adversos sistémicos después de cada vacunación. En los 14 días posteriores a que fue administrada la primera dosis de VAQTA con o sin vacuna tifoidea de polisacárido Vi y de fiebre

amarilla, la proporción de sujetos con eventos adversos fue similar entre los receptores de VAQTA concomitantemente con vacuna tifoidea de polisacárido Vi y de fiebre amarilla, en comparación a los receptores de la vacuna tifoidea de polisacárido Vi y de fiebre amarilla, pero mayor en comparación a los receptores de VAQTA solo. A continuación se señalan las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos solicitados (Tabla 9) y los eventos adversos sistémicos no solicitados (Tabla 10) informados en  $\geq 5\%$  de los adultos que recibieron una o dos dosis de VAQTA solo y en los sujetos que recibieron VAQTA concomitantemente con vacuna tifoidea de polisacárido Vi y de fiebre amarilla.

**Tabla 9**  
Incidencia de reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos solicitados en adultos sanos  $\geq 19$  años que ocurren en  $\geq 5\%$  después de cualquier dosis

Evento Adverso	VAQTA administrado solo (N=80)	VAQTA + vacunas VICPS* y fiebre amarilla administradas concomitantemente <sup>†</sup> (N=80)
Porcentaje (n/n total)		
<b>Sitio de inyección<sup>‡</sup></b>		
dolor/sensibilidad/inflamación	78.8% (63/80)	70.3% (56/80)
Calor	23.7% (19/80)	23.7% (19/80)
Hinchazón	16.2% (13/80)	8.8% (7/80)
Eritema	17.5% (14/80)	6.3% (5/80)
<b>Sistémicos<sup>§</sup></b>		
N=Números de sujetos enrolados/aleatorizados . n=Número de sujetos en cada categoría. *VICPS = Vacuna tifoidea de polisacárido Vi . <sup>†</sup> VAQTA administrado concomitantemente con vacuna tifoidea de polisacárido Vi (VICPS) y de fiebre amarilla. <sup>‡</sup> Reacciones adversas en el sitio de inyección (VAQTA) en los días 1-5 postvacunación <sup>§</sup> No hubo quejas sistémicas solicitadas $\geq 5\%$ . Fiebre ( $\geq 38,33^{\circ}\text{C}$ , Bucal) se informó en el 1.3% (1/80) en ambos grupos.		

**Tabla 10**  
Incidencia de eventos adversos sistémicos no solicitados en adultos  $\geq 19$  años que ocurrieron en  $\geq 5\%$  después de cualquier dosis

Sistema corporal Evento adverso	VAQTA administrado solo (N=80)	VAQTA + vacunas VICPS* y fiebre amarilla administradas concomitantemente <sup>†</sup> (N=80)
Porcentaje (n/n total)		
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>		
Astenia/fatiga	7.5% (6/80)	11.3% (9/80)
Escalofríos	1.3% (1/80)	7.5% (6/80)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	7.5% (6/80)	12.5% (10/80)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Mialgia	5.0% (4/80)	10.0% (8/80)
Dolor del brazo	0.0% (0/80)	6.3% (5/80)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	23.8% (19/80)	26.3% (21/80)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección respiratoria alta	7.5% (6/80)	3.8% (3/80)
Faringitis	2.5% (2/80)	6.3% (5/80)
N=Números de sujetos enrolados/aleatorizados . n=Número de sujetos en cada categoría. *VICPS = Vacuna tifoidea de polisacárido Vi . <sup>†</sup> VAQTA administrado concomitantemente con vacuna tifoidea de polisacárido Vi (VICPS) y de fiebre amarilla. <sup>‡</sup> Reacciones adversas sistémicas informadas en los Días 1-15 postvacunación, independientemente de la causalidad		

### Estudios Clínicos Combinados

En cuatro estudios clínicos aleatorizados que incluyeron 1645 adultos sanos de 19 años o más y que recibieron una o más dosis de 50U de la vacuna contra la hepatitis A, los sujetos fueron seguidos para observar fiebre y reacciones adversas locales por 1 a 5 días y para eventos adversos sistémicos por 1 a 14 días postvacunación. Un estudio simple-ciego evaluó dosis de VAQTA con cantidades diferentes de antígeno viral y/o contenido de alumbre en adultos sanos con peso  $\geq 170$  libras y  $\geq 30$  años de edad (N=210 adultos se les administró dosis de 50U/1.0 ml). Un estudio abierto evaluó VAQTA administrado con inmunoglobulina o solo (N=164 adultos que recibieron VAQTA solo). Un tercer estudio fue simple-ciego y evaluó 3 diferentes lotes de VAQTA (N=1112). El cuarto estudio que también fue simple-ciego evaluó dosis de VAQTA con cantidades variables de antígeno viral en adultos sanos  $\geq 170$  libras ó 77 Kilos de peso y  $\geq 30$  años de edad (N=159 adultos se les administró la dosis de 50U/1.0 ml). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 94.2% Caucásicos; 2.2% Negros; 1.5% Hispánicos; 1.5% Orientales; 0.4% otros; 0.2% Indios Americanos. La distribución de sujetos por género fue de 47.6% hombres y 52.4% mujeres. La reacción/evento adverso más frecuente fue dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección informada en el 67.0% de los sujetos. De todas las reacciones en el sitio de inyección informadas, el 99.8% fue leve (es decir, fácilmente tolerada sin intervención médica) o moderada (es decir, que interfiere en forma mínima con las actividades habituales y que requiere posiblemente una pequeña intervención médica). En la Tabla 11 se señalan las reacciones adversas locales y los eventos adversos sistémicos informados en  $\geq 1\%$  de los sujetos en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

**Tabla 11**  
Incidencia  $\geq 1\%$  de reacciones adversas locales y eventos adversos sistémicos en adultos de 19 o más años de edad

Sistema Corporal Eventos Adversos	VAQTA (Cualquier Dosis) (N=1645)  Porcentaje(n/n total) (IC 95%)
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>	
Cefalea	16.1% (265/1641) (14.4%, 18.0%)
<b>Trastornos gastrointestinales*</b>	
Dolor abdominal	1.3% (22/1641) (0.8%, 2.0%)
Diarrea	2.6% (43/1641) (1.9%, 3.5%)
Náuseas	2.4% (40/1641) (1.8%, 3.3%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*</b>	
Mialgia	1.9% (31/1641) (1.3%, 2.7%)
Dolor del brazo	1.5% (25/1641) (1.0%, 2.2%)
Dolor de espalda	1.1% (18/1641) (0.7%, 1.7%)
Rigidez	1.0% (17/1641) (0.6%, 1.7%)
<b>Infecciones e infestaciones*</b>	
Faringitis	2.9% (47/1641) (2.1%, 3.8%)
Infección respiratoria alta	2.7% (45/1641) (2.0%, 3.7%)
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración†</b>	
Dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección	67.0% (1099/1640) (64.6%, 69.3%)
Calor en el sitio de inyección	18.2% (298/1640) (16.3%, 20.1%)
Hinchazón en el sitio de inyección	14.7% (242/1640) (13.1%, 16.6%)
Eritema en el sitio de inyección	13.7% (224/1640) (12.0%, 15.4%)

Astenia/fatiga	4.0% (67/1641) (3.2%, 5.2%)
Equimosis en el sitio de inyección	1.3% (22/1640) (0.8%, 2.0%)
Fiebre ( $\geq 101^{\circ}\text{F}$ ó $38,33^{\circ}\text{C}$ ), bucal <sup>†</sup>	1.0% (17/1626) (0.6%, 1.7%)
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama*</b>	
Trastornos de la menstruación	1.0% (17/1641) (0.6%, 1.7%)
N=Números de sujetos enrolados/aleatorizados . n=Número de sujetos en cada categoría. *Reacciones adversas sistémicas informadas en los Días 1-14 postvacunación, independientemente de la causalidad †Reacciones adversas en el sitio de inyección (VAQTA) y fiebre medidas en los Días 1 a 5 postvacunación.	

## 6.2 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, incluyeron:

### Locales

Prurito y/o erupción cutánea en el sitio de inyección.

### Sistémicas

Bronquiokonstricción, asma, sibilancias, edema/hinchazón, erupción cutánea, eritema generalizado, urticaria, prurito, irritación/picazón ocular, dermatitis [ver *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

## 6.3 Experiencia Post-Comercialización

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido informados con el uso de la vacuna comercializada. Dado que estas reacciones son informadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos hematológicos y linfáticos: Trombocitopenia.

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

## 6.4 Estudio Observacional de Seguridad Post-Comercialización

En un estudio post-comercialización, de vigilancia de la seguridad a corto plazo, realizado en una organización grande de mantenimiento de la salud en Estados Unidos, un total de 42.110 individuos  $\geq 2$  años de edad recibieron 1 o 2 dosis de VAQTA (13.735 niños/adolescentes y 28.375 adultos). La seguridad fue monitoreada en forma pasiva mediante búsqueda electrónica de la base de datos automatizada de los registros médicos del servicio de urgencia y consultas ambulatorias, hospitalizaciones y muertes. Se revisaron las historias clínicas cuando se indicó. No se identificaron reacciones adversas serias relacionadas a la vacuna entre los 42.110 receptores de la vacuna en este estudio. Diarrea/gastroenteritis, proveniente de visitas ambulatorias, fue la única reacción adversa no seria relacionada a la vacuna en el estudio, según fue determinado por el investigador. No hubo ninguna reacción adversa identificada relacionada a la vacuna que no haya sido informada en estudios clínicos previos con VAQTA.





## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **7.1 Uso con Otras Vacunas**

No mezclar VAQTA con ninguna otra vacuna en la misma jeringa o frasco ampolla. Usar sitios de inyección separados y jeringas para cada vacuna. Remitirse a los insertos del envase de las vacunas coadministradas.

VAQTA puede ser administrada en forma concomitante con la vacuna contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y conjugado neumocócico 7- valente [ver *Reacciones Adversas (6.1)* y *Estudios Clínicos (14.7)*].

VAQTA puede ser administrada a adultos en forma concomitante con la vacuna tifoidea de polisacárido Vi y la de la fiebre amarilla [ver *Reacciones Adversas (6.1)* y *Estudios Clínicos (14.7)*].

Los datos sobre el uso concomitante de VAQTA con otras vacunas, tales como la vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide de tétano y pertussis acelular y la vacuna de virus polio son insuficientes para apoyar la coadministración con VAQTA [ver *Estudios Clínicos (14.7)*].

### **7.2 Uso con Inmunoglobulina**

VAQTA puede ser administrado en forma concomitante con Inmunoglobulina humana, usando sitios y jeringas separadas. El régimen de vacunación recomendado para VAQTA debe ser seguido. Consultar la circular del producto del fabricante para la dosis apropiada de IG. Una dosis de refuerzo de VAQTA se debe administrar en el momento apropiado, según se describe en el régimen recomendado de VAQTA [ver *Estudios Clínicos (14.7)*].

### **7.3 Terapia Inmunosupresora**

Si VAQTA es administrado a una persona que recibe terapia inmunosupresora, puede ser que no se obtenga una respuesta inmunológica adecuada.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

*Embarazo Categoría C:* No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con VAQTA. Tampoco se sabe si VAQTA puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. VAQTA debe ser administrado a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.

### **8.2 Madres en Lactancia**

No se sabe si VAQTA es excretado en la leche materna. Dado que muchos medicamentos son excretados en la leche humana, se debe tener cuidado cuando VAQTA es administrado a una mujer que está amamantando.

### **8.3 Uso Pediátrico**

La seguridad de VAQTA ha sido evaluada en 3159 niños de 12 a 23 meses de edad, y en 2615 niños/adolescentes de 2 a 18 años de edad que recibieron al menos una dosis de 25U de VAQTA [ver *Reacciones Adversas (6)* y *Dosis y Administración (2)*].

La seguridad y eficacia en lactantes menores de 12 meses no se ha establecido.



## 8.4 Uso Geriátrico

En un estudio observacional grande de seguridad post-comercialización en 42.110 individuos, 4769 tenían 65 años o más, de los cuales 1073 tenían 75 años o más. No hubo eventos adversos relacionados a la vacuna según el criterio del investigador en la población geriátrica del estudio. En otros estudios clínicos de VAQTA, llevados a cabo pre y post-aprobación, 68 sujetos que tenían 65 años o más fueron vacunados con VAQTA, 10 de los cuales tenían 75 años o más. Ninguna diferencia general en seguridad e inmunogenicidad fue observada entre esos sujetos y los sujetos más jóvenes, sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos adultos mayores. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los adultos mayores y los sujetos más jóvenes.

## 8.5 Individuos Inmunocomprometidos

Las personas inmunocomprometidas pueden tener una menor respuesta inmunológica a VAQTA y pueden no estar protegidas contra la infección por VHA [ver *Interacciones Medicamentosas (7.3)*].

## 9 DESCRIPCIÓN

VAQTA es una vacuna de virus completo inactivado derivada del virus de la hepatitis A desarrollado en cultivo de células de fibroblastos diploide MRC-5 humanos. Contiene el virus inactivado de una cepa que se derivó originalmente de pasos seriados adicionales de una cepa probadamente atenuada. El virus fue cultivado, cosechado y purificado por una combinación de técnicas físicas y de cromatografía líquida de alto rendimiento desarrolladas en Merck Research Laboratories, inactivado con formalina y luego adsorbido en sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo.

VAQTA es una suspensión estéril para inyección intramuscular. Un mililitro de la vacuna contiene aproximadamente 50U del antígeno del virus de hepatitis A, el cual es purificado y formulado sin un preservante. Dentro de los límites de la variabilidad actual del ensayo, la dosis de 50U de VAQTA contiene menos de 0.1 mcg de proteína no viral, menos de  $4 \times 10^{-6}$  mcg de DNA, menos de  $10^{-4}$  mcg de albúmina de bovino y menos de 0.8 mcg de formaldehído. Otros residuos químicos del proceso son menos de 10 partes por billón (ppb), incluyendo neomicina.

Cada dosis pediátrica de 0.5 ml contiene 25U del antígeno del virus de la hepatitis A y está adsorbido en aproximadamente 0.225 mg de aluminio provisto como sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, y 35 mcg de borato sódico como un estabilizador de pH, en cloruro de sodio al 0.9%.

Cada dosis del adulto de 1.0 ml contiene 50U de antígeno del virus de la hepatitis A y está adsorbido en aproximadamente 0.45 mg de aluminio provisto como sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, y 70 mcg de borato sódico como un estabilizador de pH, en cloruro de sodio al 0.9%.

## 10 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 10.1 Mecanismo de Acción

#### *Hepatitis A*

El virus de la hepatitis A es uno de los diferentes virus de la hepatitis que causan una infección sistémica con patología hepática. Los rangos del periodo de incubación varían desde 20 a 50 días aproximadamente. El curso de la enfermedad luego de la infección varía desde una infección asintomática a una hepatitis fulminante y muerte.

La protección contra la hepatitis A se ha demostrado que está relacionada a la presencia de anticuerpos. Sin embargo, no se han determinado los títulos mínimos necesarios para conferir protección.

## 11 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 11.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Deterioro de la Fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico o mutagénico ni el potencial de deteriorar la fertilidad de VAQTA.

## 12 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 12.1 Eficacia de VAQTA: El Estudio Clínico Monroe

La inmunogenicidad y la eficacia inmunoprotectora de VAQTA fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, que incluyó a 1037 niños y adolescentes sanos susceptibles de 2 a 16 años de edad en una comunidad de EE.UU. con brotes recurrentes de hepatitis A (El Estudio Clínico Monroe). Todos esos niños fueron caucásicos y 51.5% eran hombres y 48.5% mujeres. Cada niño recibió una dosis intramuscular de VAQTA (25U) (N=519) o placebo (diluyente de alumbre) (N=518). Entre aquellos individuos que fueron inicialmente seronegativos (medidos por una modificación del radioinmunoensayo HAVAB<sup>5</sup> [RIA]), se alcanzó seroconversión en >99% de los receptores de la vacuna dentro de las 4 semanas posteriores a la vacunación. El inicio de la seroconversión luego de una dosis única de VAQTA fue demostrado de ser paralelo al inicio de la protección contra la hepatitis A clínica.

Dado el largo periodo de incubación de la enfermedad (aproximadamente 20 a 50 días, o mayor en niños), la eficacia clínica se basó en casos confirmados<sup>6</sup> de hepatitis A que ocurrieron  $\geq 50$  días después de la vacunación con el fin de excluir cualquier niño que estuviese incubando la infección antes de la vacunación. En los sujetos que fueron inicialmente seronegativos, la eficacia protectora de una dosis única de VAQTA fue observada de ser 100% con 21 casos de hepatitis A clínicamente confirmada que ocurrieron en el grupo placebo y ninguno en el grupo de la vacuna ( $p \leq 0.001$ ). El número de casos clínicamente confirmados de hepatitis A  $\geq 30$  días después de la vacunación también fueron comparados. En este análisis, 28 casos de hepatitis A clínicamente confirmada ocurrieron en el grupo placebo mientras que ninguno ocurrió en el grupo de la vacuna  $\geq 30$  días después de la vacunación. Además, se observó en este estudio que ningún caso de hepatitis A clínicamente confirmada ocurrió en el grupo de la vacuna después del día 16.<sup>7</sup> Luego de la demostración de la protección con una dosis única y la finalización del estudio, una dosis de refuerzo fue administrada a un subgrupo de vacunados 6, 12 o 18 meses después de la dosis primaria.

Ningún caso de hepatitis A clínicamente confirmada  $\geq 50$  días después de la vacunación ha ocurrido en los vacunados del Estudio de Eficacia Monroe monitoreados hasta por 9 años.

### 12.2 Otros Estudios Clínicos

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

#### *Niños — 12 a 23 Meses de Edad*

En un estudio, los niños fueron aleatorizados para recibir la primera dosis de VAQTA con o sin M-M-R II y VARIVAX (N=617) y la segunda dosis de VAQTA con o sin DTaP y opcionalmente la vacuna viruspolio oral o inactivado (N=555). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en este estudio fue la siguiente: 56.7% Caucásicos; 17.5% Hispanoamericanos; 14.3%

<sup>5</sup> Marca registrada del Laboratorio Abbott

<sup>6</sup> La definición de caso clínico incluyó todo lo siguiente que ocurre al mismo tiempo: 1) uno o más signos o síntomas clínicos típicos de hepatitis A (por ej., ictericia, malestar, fiebre  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ); 2) elevación de anticuerpos IgM de hepatitis A (HAVAB-M); 3) elevación de alanina transferasa (ALT)  $\geq 2$  veces el límite superior normal.

<sup>7</sup> Un vacunado no cumplió con los criterios predefinidos para hepatitis A clínicamente confirmada, pero tuvo IgM de hepatitis A positivo y elevaciones límites de enzimas hepáticas (ALT) en los días 34, 50 y 58 después de la vacunación con síntomas clínicos leves observados en los días 49 y 50.

Afroamericanos; 7.0% Nativos Americanos; 3.4% otros; 0.8% Orientales; 0.2% Asiáticos y 0.2% Indios. La distribución de sujetos por género fue de 53.6% hombres y 46.4% mujeres. En el análisis poblacional, hubo 471 niños inicialmente seronegativos de 12 a 23 meses de edad, que recibieron la primera dosis de VAQTA con (N=237) o sin (N=234) M-M-R II o VARIVAX de los cuales el 96% (IC 95%: 93.7%, 97.5%) tuvo seroconversión (definida como tener un título  $\geq 10$  mIU/mL) post dosis 1 con un GMT de 48mIU/mL (IC 95%: 44.7, 51.6). Hubo 343 niños en el análisis poblacional que recibieron la segunda dosis de VAQTA con (N=168) o sin (N=175) DTaP y opcionalmente la vacuna de viruspolio oral o inactivada, de los cuales el 100% (IC 95%: 99.3%, 100%) tuvo seroconversión post dosis 2 con un GMT de 6920 mIU/mL (IC 95%: 6136, 7801). De los niños que recibieron sólo VAQTA en ambas visitas, el 100% (N=97) tuvo seroconversión después de la segunda dosis de VAQTA. Este porcentaje fue similar al porcentaje esperado de 99% en niños de 2 a 3 años.

En un estudio clínico que incluyó 653 niños sanos de 12 a 15 meses de edad, 330 fueron aleatorizados para recibir VAQTA, ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente, en forma concomitante, y 323 fueron aleatorizados para recibir ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente, en forma concomitante seguida por VAQTA 6 semanas más tarde. La distribución por raza de los sujetos del estudio fue la siguiente: 60.3% Caucásicos; 21.6% Afroamericanos; 9.5% Hispanoamericanos; 7.2% otros; 1.1% Asia/Pacífico y 0.3% Nativos Americanos. La distribución de sujetos por género fue de 50.7% hombres y 49.3% mujeres. En el análisis poblacional, el porcentaje de seropositividad para anticuerpos contra hepatitis A (definida como el porcentaje de sujetos con un título  $\geq 10$  mIU/mL) fue de 100% (n=182; IC 95%: 98.0%, 100%) post dosis 2 con un GMT de 4977 mIU/mL (IC 95%: 4068, 6089) cuando VAQTA fue administrado con ProQuad y vacuna de conjugado neumocócico 7-valente y 99.4% (n=159, IC 95%: 96.5%, 100%) post dosis 2 con un GMT de 6123 mIU/mL (IC 95%: 4826, 7770) cuando VAQTA fue administrado solo. Estos porcentajes de seropositividad fueron similares si VAQTA fue administrado con o sin ProQuad y la vacuna de conjugado neumocócico 7-valente

#### *Niños/Adolescentes — 2 a 18 Años de Edad*

Los datos de inmunogenicidad fueron combinados de once estudios clínicos aleatorizados en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad que recibieron VAQTA (25U/0.5 mL). Esto incluyó la administración de VAQTA en diferentes dosis y regímenes (N=404 recibieron 25U/0.5 mL), el Estudio de Eficacia Monroe (N=973) y estudios de comparación para los cambios del proceso y formulación (N=1238). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 84.8% Caucásicos; 10.6% Indios Americanos; 2.3% Afroamericanos; 1.5% Hispanoamericanos; 0.6% otros; 0.2% Orientales. La distribución de sujetos por género fue de 51.2% hombres y 48.8% mujeres. Las proporciones de sujetos con seroconversión 4 semanas después de la primera y segunda dosis administradas con una separación de 6 meses fueron 97% (n=1230; IC 95%: 96%, 98%) y 100% (n=1057; IC 95%: 99.5%, 100%) de los sujetos con GMTs de 43 mIU/mL (IC 95%: 40, 45) y 10,077 mIU/mL (IC 95%: 9394, 10,810), respectivamente.

#### *Adultos — 19 años o Más*

Se combinaron los datos de inmunogenicidad de cinco estudios clínicos aleatorizados en adultos de 19 años o más que recibieron VAQTA (50U/1.0 mL). Un estudio simple-ciego evaluó dosis de VAQTA con diferentes cantidades de antígeno viral y/o contenido de alumbre en adultos sanos con peso  $\geq 170$  libras (77 Kg) y  $\geq 30$  años de edad (N=208 adultos a los que se administró dosis de 50U/1.0 mL). Un estudio abierto evaluó VAQTA administrado con inmunoglobulina o sola (N=164 adultos que recibieron VAQTA solo). Un tercer estudio fue simple-ciego y evaluó 3 lotes diferentes de VAQTA (N=1112). El cuarto estudio fue simple-ciego y evaluó dosis de VAQTA con diferentes cantidades de antígeno viral en adultos sanos con peso  $\geq 170$  libras (77 Kg) y  $\geq 30$  años de edad (N=159 adultos a los que se les administró dosis de 50U/1.0 mL) El quinto estudio fue un estudio abierto para evaluar diferentes regímenes de tiempo de administración de la dosis de refuerzo de VAQTA (6, 12 y 18 meses post dosis 1, n=354). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 93.2% Caucásicos; 2.5% Afroamericanos; 2.1% Hispanoamericanos; 1.4% Orientales; 0.5%

otros; 0.3% Indios Americanos. La distribución de los sujetos por género fue de 44.8% hombres y 55.2% mujeres. La proporción de sujetos con seroconversión 4 semanas después de la primera y segunda dosis administrada con 6 meses de separación fue de 95% (n=1411; IC 95%: 94%, 96%) y 99.9% (n=1244; IC 95%: 99.4%, 100%) con GMTs de 37 mUI/mL (IC 95%: 35, 38) y 6013 mUI/mL (IC 95%: 5592, 6467), respectivamente. Además, a las 2 semanas postvacunación, 69.2% (n=744; IC 95% 65.7%, 72.5%) de los adultos tuvieron seroconversión con un GMT de 16 mUI/mL después de una dosis única de VAQTA.

### 12.3 Momento de la Administración de la Dosis de Refuerzo

#### *Niños/Adolescentes — 2 a 18 Años de Edad*

En el Estudio de Eficacia Monroe, a los niños se les administró una segunda dosis de VAQTA (25U/0.5 mL) 6, 12 o 18 meses después de la dosis inicial. En la Tabla 12 se presentan los GMTs y las proporciones de sujetos que tuvieron seroconversión 4 semanas después de la administración de la dosis de refuerzo 6, 12 o 18 meses después de la primera dosis, en los sujetos de estos estudios que recibieron ambas dosis de VAQTA.

**Tabla 12**  
Niños/Adolescentes del Estudio de Eficacia Monroe  
Porcentajes de seroconversión (%) y Títulos promedios geométricos (GMT) en cohortes de vacunados inicialmente seronegativos al momento de la dosis de refuerzo (25U) y 4 semanas más tarde

Meses Después de 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
	Porcentaje Seroconversión GMT (mUI/mL) (IC 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 fueron tomadas en los puntos temporales pre-refuerzo y post-refuerzo.

#### *Adultos — 19 años de edad o más*

Entre los 5 estudios clínicos aleatorizados en adultos de 19 o más años descritos en la Sección 14.2, hubo datos adicionales en los que una dosis de refuerzo de VAQTA (50U/1.0 mL) fue administrada 12 o 18 meses después de la primera dosis. En los sujetos de estos estudios que recibieron ambas dosis de VAQTA, las proporciones que tuvieron seroconversión 4 semanas después de la dosis de refuerzo administrada 6, 12 y 18 meses después de la primera dosis fueron 100% de 1201 sujetos; 98% de 91 sujetos y 100% de 84 sujetos, respectivamente. Los GMTs en mUI/ml un mes después que los sujetos recibieron la dosis de refuerzo a los 6, 12 o 18 meses después de la dosis primaria fueron 5987 mUI/mL (IC 95%: 5561, 6445), 4896 mUI/mL (IC 95%: 3589, 6679) y 6043 mUI/mL (IC 95%: 4687, 7793), respectivamente.

### 12.4 Duración de la Respuesta Inmunológica

En el seguimiento de los sujetos del Estudio de Eficacia Monroe, niveles detectables de anticuerpos anti-VHA ( $\geq 10$  mUI/ml) estaban presentes en el 100% de los sujetos por al menos 10 años postvacunación en niños ( $\geq 2$  años) y adolescentes que recibieron dos dosis (25U) de VAQTA. En los sujetos que recibieron VAQTA en los meses 0 y 6, el GMT fue de 819 mUI/ml (n=175) a los 2.5 a 3.5 años, 505 mUI/ml (n=174) a los 5 a 6 años y 574 mUI/ml (n=114) a los 10 años postvacunación. En los sujetos que recibieron

VAQTA en los meses 0 y 12 el GMT fue de 2224 mUI/ml (n=49) a los 2.5 a 3.5 años, 1191 mUI/ml (n=47) a los 5 a 6 años y 1005 mUI/ml (n=36) a los 10 años postvacunación. En los sujetos que recibieron VAQTA en los meses 0 y 18, el GMT fue de 2501 mUI/ml (n=53) a los 2.5 a 3.5 años, 1614 mUI/ml (n=56) a los 5 a 6 años y 1507 mUI/ml (n=41) a los 10 años postvacunación.

En adultos a los que se les administró VAQTA en los meses 0 y 6, la respuesta de anticuerpos de hepatitis A a la fecha ha demostrado que persiste al menos por 6 años. Niveles detectables de anticuerpos anti-VHA ( $\geq 10$  mUI/ml) estuvieron presentes en el 100% (378/378) de los sujetos con un GMT de 1734 mUI/ml al año, 99.2% (252/254) de los sujetos con un GMT de 687 mUI/ml a los 2 a 3 años, 99.1% (219/221) de los sujetos con un GMT de 605 mUI/ml a los 4 años y 99.4% (170/171) de los sujetos con un GMT de 684 mUI/ml a los 6 años postvacunación.

La duración total del efecto protector de VAQTA en los vacunados sanos se desconoce a la fecha.

## 12.5 Profilaxis Post-Exposición

El uso concurrente de VAQTA (50U) e inmunoglobulina (IG, 0.06 ml/kg) fue evaluado en un estudio clínico abierto, aleatorizado que incluyó 294 adultos sanos de 18 a 39 años. Los adultos fueron aleatorizados para recibir 2 dosis de VAQTA separadas por 24 semanas (N=129), la primera dosis de VAQTA concomitante con una dosis de IG seguida por una segunda dosis de VAQTA sola 24 semanas más tarde (N=135), o IG sola (N=30). La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA o IG en este estudio fue la siguiente: 92.3% Caucásicos; 4.0% Hispanoamericanos; 3.0% Afroamericanos; 0.3% Nativos Americanos; 0.3% Asia/Pacífico. La distribución de los sujetos por género fue de 28.7% hombres y 71.3% mujeres. La Tabla 13 señala los porcentajes de seroconversión y los títulos de promedio geométrico (GMTs) a las 4 y 24 semanas después de la primera dosis en cada grupo de tratamiento y al mes después de una dosis de refuerzo de VAQTA (administrada a las 24 semanas).

**Tabla 13**  
Porcentajes de seroconversión (%) y Títulos de Promedio Geométrico (GMT) después de la vacunación con VAQTA más IG, VAQTA sola, e IG sola

Semanas	VAQTA más IG	VAQTA	IG
	Porcentaje de seroconversión GMT (mUI/mL) (IC 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 <sup>†</sup> (n=28)
28	100% 4872 (3716, 6388) (n=114)	100% 6498 (5111, 8261) (n=128)	N/A

\*El porcentaje de seroconversión y el GMT en el grupo que recibió VAQTA sola, fueron significativamente superiores al grupo que recibió VAQTA más IG ( $p=0.05$ ,  $p<0.001$ , respectivamente)

<sup>†</sup>No detectable se define como  $<10$  mUI/mL.

N/A = No Aplicable.

## 12.6 Intercambiabilidad de la Dosis de Refuerzo

Un estudio clínico aleatorio, doble-ciego, en 537 adultos sanos de 18 a 33 años, evaluó la respuesta inmunológica a una dosis de refuerzo de VAQTA y HAVRIX (vacuna contra hepatitis A, inactivada) administrada a los 6 o 12 meses posteriores a una dosis inicial de HAVRIX. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir VAQTA (50U) como una dosis de refuerzo a los 6 meses (N=232) o a los 12 meses (N=124) luego de una dosis inicial de HAVRIX o HAVRIX (1440 EL. U) como una dosis de refuerzo a los 6 meses (N=118) o 12 meses (N=63) después de una dosis inicial de HAVRIX. La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron una dosis de refuerzo de VAQTA o HAVRIX en este estudio fue la siguiente: 87.2% Caucásicos; 8.0% Afroamericanos; 1.9% Hispanoamericanos; 1.3% Orientales; 0.9% Asiáticos; 0.4% Indios; 0.4% otros. LA distribución de sujetos por género fue de 44.9% hombres y 55.1% mujeres. Cuando VAQTA fue administrado como una dosis de refuerzo luego de HAVRIX, la vacuna produjo una respuesta inmunológica adecuada (ver Tabla 14) [ver Dosis y Administración (2.1)].

**Tabla 14**  
**VAQTA versus HAVRIX**  
**Porcentaje de seropositividad, porcentaje de respuesta a dosis de refuerzo\* y títulos de promedio geométrico a las 4 semanas post-refuerzo.**

Primera dosis	Dosis de refuerzo	Porcentaje seropositividad	Porcentaje de respuesta a refuerzo*	Títulos de Promedio geométrico
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)

\* El porcentaje de respuesta al refuerzo se define como mayor o igual a un aumento de 10 veces desde el título pre-refuerzo al post-refuerzo y un título post-refuerzo  $\geq 100$  mUI/ml

## 12.7 Respuesta Inmunológica a Vacunas Administradas en Forma Concomitante

### *Estudios Clínicos de VAQTA con M-M-R II, VARIVAX y DTaP*

La administración concomitante de vacunas de la infancia rutinariamente recomendadas con VAQTA fue evaluada en un estudio de 617 niños. En este estudio, la respuesta inmunológica a VAQTA (25U) fue evaluada en 471 niños aleatorizados para recibir VAQTA con (N=237) o sin M-M-R II y VARIVAX (N=234) a los 12 meses de edad. La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron al menos una dosis de VAQTA en estos estudios fue la siguiente: 56.7% Caucásicos; 17.5% Hispanoamericanos; 14.3% Afroamericanos; 7.0% Nativos Americanos; 3.4% otros; 0.8% Orientales; 0.2% Asiáticos y 0.2% Indios. La distribución de sujetos por género fue de 53.6% hombres y 46.4% mujeres. Los porcentajes de seroprotección para hepatitis A fueron similares entre los dos grupos que recibieron VAQTA con o sin M-M-R II y VARIVAX. Las respuestas inmunológicas para sarampión, parotiditis y rubéola fueron de 98.8% [IC 95%: 96.4%, 99.7%], 99.6% [IC 95%: 97.9%, 100%], y de 100% [IC 95%: 98.6%, 100%], respectivamente, las cuales fueron similares a los porcentajes históricos observados luego de la vacunación con una primera dosis de M-M-R II en este grupo etario. Los datos sobre respuesta inmunológica a varicela fueron insuficientes para evaluar en forma adecuada su inmunogenicidad cuando VARIVAX fue administrado concomitantemente con VAQTA. En ese mismo estudio, fueron evaluadas las respuestas inmunológicas en 183 sujetos a los que se les administró VAQTA con (N=86) y sin DTaP (N=97) a los 18 meses de edad. Los porcentajes de seroprotección a hepatitis A fueron similares entre los dos grupos que recibieron VAQTA con o sin DTaP. Sin embargo, los datos son insuficientes para evaluar la respuesta inmunológica de DTaP cuando es administrada con VAQTA.

### *Estudios Clínicos de VAQTA con ProQuad y la Vacuna Conjugada Neumocócica 7-Valente*

En un estudio clínico que incluyó 653 niños sanos de 12 a 15 meses de edad, 330 fueron aleatorizados para recibir VAQTA, ProQuad y la Vacuna Conjugada Neumocócica 7-Valente, en forma concomitante, y 323 fueron aleatorizados para recibir ProQuad y la Vacuna Conjugada Neumocócica 7-Valente en forma concomitante seguido por VAQTA 6 semanas más tarde. La distribución por raza de los sujetos del estudio fue la siguiente: 60.3% Caucásicos; 21.6% Afroamericanos; 9.5% Hispanoamericanos; 7.2% otros; 1.1% Asia/Pacífico y 0.3% Nativos Americanos. La distribución de sujetos por género fue de 50.7% hombres y 49.3% mujeres. Los GMTs para *S. pneumoniae* tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F 6 semanas después de la vacunación con vacuna conjugada neumocócica 7-valente administrada concomitantemente con ProQuad y VAQTA no fueron inferiores en comparación a los GMTs observados en el grupo al que se le administró la vacuna conjugada neumocócica 7-valente con ProQuad sola (los límites inferiores del IC 95% alrededor de la diferencia en veces para los 7 serotipos, excluido 0.5). Para el componente varicela de ProQuad, en los sujetos con títulos basales de anticuerpos  $< 1.25$  unidades gpELISA/ml, la proporción con un título  $\geq 5$  unidades gpELISA/ml 6 semanas después de su primera dosis de ProQuad no fue inferior (definido como cambio de  $-10$  puntos porcentuales) cuando ProQuad fue administrado con VAQTA y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente en comparación a la proporción con un título  $\geq 5$  unidades gpELISA/ml cuando ProQuad fue administrado con la vacuna conjugada neumocócica 7-valente sola (diferencia en seroprotección  $-5.1\%$  [IC 95%:  $-9.3, -1.4\%$ ]). Las respuestas a hepatitis A fueron similares cuando se compararon entre los dos grupos que recibieron VAQTA con o sin ProQuad y la vacuna conjugada neumocócica 7-valente. Los porcentajes de seroconversión y títulos de



anticuerpos para varicela y *S. pneumoniae* tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F fueron similares entre los grupos a las 6 semanas postvacunación.

#### *Estudios Clínicos de VAQTA con Vacuna Tifoidea de Polisacárido Vi y Vacuna de Fiebre Amarilla, Vivo Atenuada*

En un estudio clínico abierto, 240 adultos sanos de 18 a 54 años de edad fueron aleatorizados para recibir VAQTA con vacuna tifoidea de polisacárido Vi y vacuna de fiebre amarilla en forma concomitante (N=80), vacuna tifoidea de polisacárido Vi y vacuna de fiebre amarilla concomitantemente (N=80) o VAQTA sola (N=80). Aproximadamente 6 meses más tarde, a los sujetos que recibieron VAQTA se les administró una dosis de refuerzo. La distribución por raza de los sujetos del estudio que recibieron VAQTA con o sin vacuna tifoidea de polisacárido Vi y vacuna contra la fiebre amarilla fue la siguiente: 78.3% Caucásicos; 14.2% Orientales; 3.3% otros; 2.1% Afroamericanos; 1.7% Indios; 0.4% Hispanoamericanos. La distribución de sujetos por género fue de 40.8% hombres y 59.2% mujeres. El porcentaje de seropositividad para hepatitis A cuando VAQTA, vacuna tifoidea de polisacárido Vi y vacuna de fiebre amarilla fueron administradas en forma concomitante fue por lo general similar a cuando VAQTA se administró sola. Los porcentajes de respuesta de anticuerpos para la vacuna tifoidea de polisacárido Vi y la vacuna de fiebre amarilla fueron adecuados cuando se administraron concomitantemente la vacuna tifoidea de polisacárido Vi y vacuna de fiebre amarilla con o sin VAQTA. Los GMTs para hepatitis A cuando VAQTA, la vacuna tifoidea de polisacárido Vi y vacuna de fiebre amarilla fueron administradas en forma concomitante, se redujeron en comparación a VAQTA sola. Luego de recibir la dosis de refuerzo de VAQTA, se observó que los GMTs para hepatitis A en esos dos grupos fueron comparables [ver *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

Los datos son insuficientes para evaluar la respuesta inmunológica a VAQTA y vacuna de virus polio luego de la administración concomitante de las vacunas.

No hay datos para evaluar el uso concomitante de la vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b con VAQTA [ver *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

### **13 ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Mantener la vacuna entre 2 y 8°C.

NO CONGELAR, dado que el congelamiento destruye la potencia.



ANEXO 2

Población objetivo de 18 meses, vacunación Hepatitis A, según región para el año 2018

Región	Total	*Marzo	*Abril	*Mayo	*Junio	**Julio	**Agosto	**Sept.	**Octub.	**Nov.	**Dic.
Total País	185.510	19.489	18.297	18.294	18.682	19.334	17.166	19.408	17.893	18.628	18.319
De Arica y Parinacota	2.538	263	246	249	234	235	251	279	246	264	271
De Tarapacá	4.340	437	437	454	434	453	377	436	456	412	444
De Antofagasta	7.231	737	708	699	726	732	681	799	690	742	717
De Atacama	3.409	374	328	326	339	334	307	367	341	357	336
De Coquimbo	8.013	878	808	800	809	816	703	818	770	836	775
De Valparaíso	17.250	1.833	1.702	1.672	1.782	1.757	1.576	1.718	1.644	1.800	1.766
Metropolitana De Santiago	77.663	7.997	7.643	7.607	7.730	8.179	7.306	8.156	7.550	7.869	7.626
Del Libertador B. O' Higgins	9.191	949	885	899	953	984	838	980	867	966	870
Del Maule	10.694	1.104	1.066	1.086	1.046	1.150	974	1.130	1.014	1.057	1.067
Del Biobío	19.990	2.186	1.908	1.991	1.999	2.138	1.863	2.150	1.934	1.891	1.930
De La Araucanía	10.303	1.123	1.034	1.029	1.065	1.081	929	1.065	944	1.039	994
De Los Ríos	3.663	374	377	375	387	382	348	356	333	358	373
De Los Lagos	8.623	929	876	866	900	838	768	894	856	799	897
De Aisén del Gral.C.Ibañez del Campo	1.066	120	134	113	120	99	101	93	103	78	105
De Magallanes y de La Antártica chilena	1.536	185	145	128	158	156	144	167	145	160	148

Fuente: Población objetivo, 18 meses, DEIS

\*Cohorte Marzo a Junio: Nacidos vivos Septiembre a Diciembre 2016

\*\*Cohorte Julio a Diciembre: Nacidos vivos Enero a Junio 2017