

50993-00

**ANTHRAX VACCINE  
ADSORBED  
BIOTHRAX™**

**ANTHRAX VACCINE  
ADSORBED  
BIOTHRAX™**

**DESCRIPCION**

La Vacuna Adsorbida contra el Antrax (AVA, Anthrax Vaccine Adsorbed) BioThrax™, es una suspensión estéril, blanca (al ser mezclada) producida a partir de filtrados libres de células de cultivos microaerofílicos de una cepa avirulenta, no encapsulada de *Bacillus anthracis*. Los cultivos de crecimiento se desarrollan en un medio químicamente definido libre de proteínas que consisten en una mezcla de aminoácidos, vitaminas, sales inorgánicas y azúcares. El producto final, preparado a partir del filtrado estéril del fluido del cultivo contiene proteínas, incluyendo al antígeno protector (Proteína 83kDa), que se libera durante el período de crecimiento. El producto final no contiene ninguna bacteria muerta o viva. El producto final está formulado para contener 1.2 mg/ml de aluminio, incorporado como hidróxido de aluminio en cloruro de sodio al 0.85%. El producto final está formulado para contener 25 µ/ml de cloruro de bencetonio y 100 µ/ml de formaldehído, incorporados como preservativo.

**FARMACOLOGIA CLINICA**

**Epidemiología**

El Antrax ocurre mundialmente y es muy común en regiones agrícolas con programas de control inadecuados para ántrax en el ganado. El ántrax es una enfermedad zoonótica causada por la bacteria Gram-positiva, formadora de esporas *Bacillus anthracis*. La forma de la spora de *Bacillus anthracis* es la fase predominante de la bacteria en el medio ambiente y es principalmente a través de la ingestión de esporas que la enfermedad del ántrax es contraída. Las formas de las esporas son notablemente resistentes al calor, al frío, al pH, a la desecación, a químicos y a la irradiación. Luego de la germinación en el lugar de infección, el bacilo puede además ingresar a la sangre y llevar a una septicemia. Los antibióticos son efectivos contra la forma germinada de *Bacillus anthracis*, pero no son efectivos contra la forma de la spora del organismo.

La enfermedad ocurre muy frecuentemente en animales salvajes y domésticos, principalmente en ganado vacuno, ovejas, cabras y otros herbívoros. En humanos, la enfermedad del ántrax puede producirse por contacto con pieles, cuero o pelo de animales, o de otras exposiciones a esporas de *Bacillus anthracis*. El mismo se presenta de tres formas según la vía de infección: ántrax cutáneo, ántrax gastrointestinal y ántrax respiratorio.

El ántrax cutáneo es la forma más frecuentemente notificada en humanos (>95% de todos los casos de ántrax). Puede ocurrir cuando el bacilo ingresa en una cortadura o abrasión en la piel, como cuando se manipulan carne, lana, pieles, cueros o pelos de animales infectados u otros materiales contaminados. Los síntomas de ántrax cutáneo comienzan con una erupción rojiza marrón en la superficies expuestas de la piel y puede aparecer aproximadamente de 1 a 12 días luego del contacto. La lesión se desarrolla con una pequeña vesícula. A veces se observan vesículas secundarias. Luego la vesícula se rompe y deja una úlcera indolora que desarrolla típicamente una escara ennegrecida dejando el tejido resentido. Con frecuencia existen síntomas sistémicos asociados como glándulas tumefactas, fiebre, mialgia, malestar, vómitos y dolor de cabeza. Se estima que la cantidad de casos fatales del ántrax cutáneo es del 20% sin tratamiento antibiótico.

El ántrax gastrointestinal comienza generalmente entre 1 y 7 días luego de la ingestión de carne contaminada con esporas de ántrax. Existe inflamación aguda del tracto intestinal con náusea, pérdida del apetito, vómitos y fiebre seguidos de dolor abdominal, vómitos de sangre y diarrea sanguinolenta. Puede además afectar la faringe con dolor de garganta, disfagia, fiebre, lesiones en la base de la lengua o en las amígdalas y linfadenopatía regional. El número de casos fatales es desconocida pero se estima que sería del 25% al 60%.

Se ha notificado que el ántrax respiratorio (pulmonar) ocurre entre 1 y 43 días luego de la exposición a esporas aerosolizadas.<sup>1</sup> Los estudios en monos Rhesus indican que un reducido número de las esporas inhaladas pueden permanecer viables por al menos 100 días a continuación de la exposición.<sup>2</sup> Sin embargo, no se dispone de información acerca de cuanto tiempo las esporas permanecen viables en los pulmones de humanos y el período de incubación en el ántrax respiratorio se desconoce. Los síntomas iniciales son inespecíficos y pueden incluir dolor de garganta, fiebre leve, mialgia, tos y malestar torácico que duran unos pocos días. La segunda etapa se desarrolla repentinamente con síntomas tales como fiebre súbita, distrés respiratorio agudo con edema pulmonar y derrame pleural seguido de cianosis, shock y coma. La meningitis es frecuente. Se estima que la tasa de mortalidad por ántrax respiratorio en Estados Unidos sería del 45% al 90%. Desde el 1900 a octubre de 2001, se identificaron 18 casos de ántrax respiratorio en los Estados Unidos, el último de los cuales fue reportado en 1976, con una tasa de mortalidad del 89% (16/18). La mayor parte de estas exposiciones ocurrieron en establecimientos industriales, como fábrica de textiles.<sup>3</sup> Del 4 de octubre de 2001, al 5 de diciembre de 2001, se identificaron en los Estados Unidos un total de 11 casos de ántrax respiratorio relacionados con la diseminación intencional de esporas de *Bacillus anthracis*. Cinco de estos casos fueron mortales.<sup>4</sup>

### **Mecanismo de acción**

Los componentes virulentos de *Bacillus Anthracis* incluyen una cápsula polipeptídica antifagocítica y tres proteínas conocidas como antígeno protector (AP), factor letal (FL) y factor edema (FE). Individualmente estas proteínas no son citotóxicas pero la combinación de AP con FL o FE produce la formación de toxina letal citotóxica y toxina del edema, respectivamente. Aunque se desconoce una correlación inmune de protección, la elevación de los anticuerpos contra el AP puede contribuir a la protección al neutralizar las

actividades de estas toxinas.<sup>5</sup> La contribución de las proteínas de *Bacillus anthracis* distintas al AP, que pueden estar presentes en BioThrax, a la protección contra el ántrax aún no ha sido determinada.

### **ESTUDIOS CLINICOS**

De 1955 a 1959 se llevó a cabo un estudio de campo utilizando una versión anterior de la vacuna contra el ántrax basada en el antígeno protector, desarrollada en los años 50, que consistía en un filtrado acelular de un cultivo aeróbico precipitado por sulfato de aluminio y potasio. Este estudio incluyó 1249 trabajadores [379 recibieron la vacuna contra el ántrax, 414 recibieron placebo, 116 recibieron inoculaciones incompletas (ya sea con vacuna o placebo) y 340 estaban en el grupo de observación (sin tratamiento)] de cuatro fábricas textiles en el noreste de los Estados Unidos que procesaban pieles de animales importados.<sup>6</sup> Durante el ensayo, se notificaron 26 casos de ántrax en las cuatro fábricas - cinco por inhalación y 21 cutáneos. Antes de la vacunación, el número promedio anual de casos de ántrax fue entre 1 y 2 casos por 100 empleados en estas fábricas. De los cinco casos por inhalación (cuatro de los cuales fueron mortales), dos recibieron placebo y tres estaban en el grupo de observación. De los 21 casos cutáneos, 15 recibieron placebo, tres estaban en el grupo de observación, y tres recibieron la vacuna contra el ántrax. De esos tres casos en el grupo de la vacuna, un caso ocurrió justo antes de la administración de la tercera dosis programada, un caso ocurrió 13 meses luego de que el individuo recibiera la tercera de las 6 dosis programadas (pero sin dosis subsiguientes), y un caso ocurrió antes de recibir la cuarta dosis programada de la vacuna. En una comparación de los casos de ántrax entre los grupos placebo y el de la vacuna, incluyendo únicamente a aquellos que estaban completamente vacunados, el nivel calculado de eficacia de la vacuna contra todos los casos notificados de ántrax en conjunto fue del 92.5% (menor al 95% IC=65%).

De 1962 a 1974, según información notificada al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), ocurrieron 27 casos de ántrax en trabajadores fabriles o aquellos que vivían cerca de fábricas en los Estados Unidos. De aquellos, 24 acontecieron en individuos no vacunados, un caso ocurrió luego de que la persona recibiera una dosis de vacuna contra el ántrax y dos casos ocurrieron luego de que los individuos recibieran dos dosis de la vacuna contra el ántrax. No se notificaron casos documentados de ántrax en los individuos que habían recibido las seis dosis recomendadas de la vacuna contra el ántrax. Estos individuos recibieron una versión anterior de la vacuna contra el ántrax basada en el antígeno protector o BioThrax.

En un estudio dirigido por el CDC, utilizando etiquetas sin identificar para evaluar la seguridad. El BioThrax fue administrado en dosis de 0.5 ml de acuerdo a un plan de dosificación inicial en las semanas 0, 2 y 4 seguido por dosis adicionales en los meses 6, 12 y 18 para completar la serie de vacunación de 6 dosis. Después de eso fueron administrados refuerzos anuales. En este estudio, fueron administradas 15907 dosis de BioThrax a aproximadamente 7000 empleados textiles, trabajadores de laboratorio y otros individuos en riesgo y fueron registradas las tasas de incidencia de reacciones advesas locales y sistémicas. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

De 1996 a 1999 el Instituto Médico del Ejército de los Estados Unidos para el estudio de Enfermedades Infecciosas (USAMRIID, U.S. Army Medical Research Institute of

Infectious Diseases) dirigió un ensayo clínico aleatorizado en 173 voluntarios para evaluar cambios en el plan de vacunación y en la vía de administración. De aquellos, 28 fueron inscritos en una sección del estudio para recibir el plan autorizado (primeras inyecciones en las semanas 0, 2 y 4 seguidas por dosis adicionales en los meses 6, 12 y 18) y fue controlada con posterioridad la aparición de efectos adversos locales y sistémicos. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

### **INDICACIONES Y USO**

BioThrax está indicada para la inmunización activa contra *Bacillus anthracis* de individuos entre 18 y 65 años de edad que entran en contacto con productos animales como pieles, pelo o huesos provenientes de áreas endémicas de ántrax, y que pueden estar contaminados con esporas de *Bacillus anthracis*. Además BioThrax es indicada para individuos en alto riesgo de exposición a esporas de *Bacillus anthracis* tales como veterinarios, trabajadores de laboratorio y otros cuyo trabajo puede involucrar la manipulación de animales potencialmente infectados u otros materiales contaminados.

Debido a que el riesgo de infección de ántrax en la población general es bajo, la inmunización de rutina no es recomendada.

No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de BioThrax luego de la exposición.

### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de BioThrax está contraindicado en sujetos con historia de reacción anafiláctica o similar a la anafiláctica a continuación de una dosis previa de BioThrax, o cualquiera de los componentes de la vacuna.

### **ADVERTENCIAS**

Los resultados preliminares de un estudio retrospectivo reciente aun no publicado de niños nacidos de mujeres en el servicio militar de los Estados Unidos en todo el mundo en 1998 y 1999 sugiere que la vacuna puede estar relacionada con un incremento en el número de defectos de nacimiento cuando es dada durante la gestación (datos no publicados, Departamento de Defensa). Aunque estos datos no están confirmados, las mujeres embarazadas no deberían ser vacunadas contra el ántrax a menos que se haya determinado que los beneficios de la vacunación exceden el riesgo potencial para el feto.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con BioThrax.

### **PRECAUCIONES**

Antes de la administración, debe ser revisada la historia de inmunizaciones del paciente ante posibles sensibilidades a la vacuna y/o efectos adversos previos relacionados con la vacunación, para determinar la existencia de contraindicaciones a la inmunización.

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas contra el ántrax a menos que los beneficios potenciales de la vacunación excedan claramente los riesgos potenciales para el feto.

BioThrax no debe ser administrada a individuos con historia de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) a menos que exista un claro beneficio que exceda el riesgo potencial de una recurrencia.

Una historia de enfermedad de ántrax puede aumentar el potencial de reacciones adversas locales severas.

Los pacientes con respuesta inmune deficiente debido a inmunodeficiencia congénita o adquirida, o a terapia inmunosupresiva pueden no estar adecuadamente inmunizados luego de la administración de BioThrax. La vacunación durante la quimioterapia, la terapia de corticoides de altas dosis superiores a 2 semanas de duración, o radioterapia puede producir una respuesta no adecuada. Puede ser considerada la postergación de la vacunación por 3 meses luego de la conclusión de tales terapias.<sup>7</sup>

La administración de BioThrax a personas con enfermedad concurrente moderada o severa debe ser diferida hasta la recuperación. La vacunación no está contraindicada en sujetos con enfermedades leves con o sin fiebre de bajo grado.<sup>7</sup>

Este producto debe ser administrado con cuidado a pacientes con posible historia de sensibilidad al látex ya que el tapón del frasco contiene goma natural seca.

Siempre debe estar disponible la solución de adrenalina, 1:1000, para uso inmediato en caso de que ocurra una reacción anafiláctica.

### **Embarazo**

CATEGORIA D EN EMBARAZO.

Ver Advertencias.

### **Madres lactantes**

Se desconoce si la exposición de la madre a BioThrax representa un riesgo de daño para el lactante. No obstante, la administración de vacunas muertas (por ejemplo, la vacuna contra el ántrax) durante la lactancia no se encuentra contraindicada.<sup>7</sup>

### **Uso pediátrico**

No han sido establecidas la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

### **Uso geriátrico**

No hay datos disponibles con relación a la seguridad de BioThrax en personas mayores de 65 años.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Antes de la Aprobación**

**Reacciones Locales-** En un estudio de etiqueta abierta para evaluar la seguridad, fueron administradas 15907 dosis de BioThrax a aproximadamente 7000 empleados textiles, trabajadores de laboratorio y otros individuos en riesgo (Ver Estudios Clínicos). En el transcurso del estudio de 5 años, hubo 24 informes (0.15% de las dosis administradas) de

reacciones locales severas (definidas como edema o induración de más de 120 mm de diámetro o acompañada de importante limitación en la motilidad del brazo o sensibilidad a la presión en los ganglios axilares). Hubo 150 informes (0.94% de las dosis administradas) de reacción local moderada (edema o induración superior a 30 mm pero inferior a 120 mm de diámetro) y 1373 informes (8.63% de las dosis administradas) de reacciones locales leves (únicamente eritema o induración de menos de 30 mm de diámetro).

**Reacciones sistémicas-** En el mismo estudio de etiqueta abierta, fueron notificados cuatro casos de reacciones sistémicas durante un periodo de cinco años (<0,06% de las dosis administradas). Estas reacciones, las cuales fueron notificadas como transitorias, incluían fiebre, escalofríos, náusea y dolores en el cuerpo.

### **Luego de la Aprobación**

Recientemente (1996-1999), fue llevada a cabo una evaluación de la seguridad como parte de un ensayo clínico aleatorizado dirigido por el Instituto Médico de Investigación de Enfermedades Infecciosas del ejército de Estados Unidos (USAMRIID) (Ver Estudios Clínicos). Fueron inscritos un total de 28 voluntarios para recibir dosis subcutáneas de BioThrax de acuerdo con el plan autorizado. Cada voluntario fue observado por aproximadamente 30 minutos luego de la administración de AVA y puesto en una lista para evaluaciones de seguimiento en 1-3 días, 1 semana y 1 mes luego de la vacunación. Cuatro voluntarios notificaron siete efectos adversos agudos dentro de los 30 minutos posteriores a la administración subcutánea de BioThrax. Estos incluían eritema (3), cefalea (2), fiebre (1) y temperatura elevada (1). Des estos efectos, un único paciente notificó la aparición simultánea de cefalea, fiebre y temperatura elevada (100.7°F).

**Reacciones Locales-** Las reacciones locales más frecuentes notificadas luego de la primera dosis (n=28) en este estudio fueron sensibilidad a la presión (71%), eritema (43%), nódulos subcutáneos (36%), induración (21%), calor (11%) y prurito local (7%). Las reacciones locales más frecuentemente notificadas luego de la segunda dosis (n=28) fueron sensibilidad a la presión (61%), nódulos subcutáneos (39%), eritema (32%), induración (18%), prurito local (14%), calor (11%) y limitación de la motilidad del brazo (7%). Luego de la tercera dosis (n=26), las reacciones locales más frecuentemente notificadas fueron sensibilidad a la presión (58%), calor (19%), prurito local (19%), eritema (12%), limitación de la motilidad del brazo (12%), induración (8%), edema (8%) y nódulos subcutáneos (4%). Las reacciones locales fueron más frecuentes en mujeres. No se observaron abscesos ni necrosis en el sitio de inyección.

**Reacciones sistémicas-** Todas las reacciones adversas sistémicas informadas en este estudio fueron de naturaleza transitoria. Las reacciones sistémicas más frecuentemente notificadas luego de la primera dosis (n=28) fueron cefalea (7%), dificultad respiratoria (4%), y fiebre (4%). Luego de la segunda dosis (n=28), las reacciones sistémicas más frecuentemente notificadas fueron malestar (11%), mialgia (7%), fiebre (7%), cefalea (4%), anorexia (4%) y náusea o vómito (4%).

Luego de la tercera dosis (n=26), las reacciones sistémicas más frecuentemente notificadas fueron cefalea (4%), malestar (4%), mialgia (4%) y fiebre (4%). Hubo un informe de reacción de hipersensibilidad retardada que comenzó con lesiones 3 días luego de la

primera dosis. Fue notificado que el sujeto presentaba urticaria difusa durante el día 17, y al tercer día luego de la segunda dosis, y presentaba manos, rostro y pies tumefactos e incomodidad al tragar el día 18. El sujeto no recibió ninguna de las dosis programadas subsiguientes.

## **Vigilancia de los Efectos Adversos**

### **Luego de la Aprobación**

Se dispone de datos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos de Vacunas (VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System)<sup>8</sup> concernientes a los efectos adversos potenciales a continuación de la vacunación contra el ántrax. La notificación al VAERS de un efecto adverso no es una prueba de que la vacuna haya causado el efecto. Debido a las limitaciones de sistemas de notificación espontánea, que determinen la causalidad de tipos específicos de efectos adversos, con excepción de las reacciones en el sitio de inyección, con frecuencia no es posible utilizar únicamente datos del VAERS. Los siguientes cuatro párrafos describen reacciones espontáneas de efectos adversos, sin tener en cuenta la causa.

Desde 1990 a octubre de 2001, fueron administradas más de 2 millones de dosis de BioThrax en los Estados Unidos. Desde octubre de 2001, VAERS recibió aproximadamente 1850 notificaciones espontáneas de efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron eritema, cefalea, artralgia, fatiga, fiebre, tumefacción periférica, prurito, náusea, edema en sitio de inyección, dolor/sensibilidad a la presión y mareo.

Aproximadamente 6% de los efectos notificados fueron registrados como graves. Los efectos adversos graves incluyen aquellos que pueden producir la muerte, hospitalización, discapacidad permanente o que ponen en peligro la vida. Los efectos adversos graves notificados con más frecuencia se encontraban en las siguientes categorías de sistemas: trastornos generales y reacciones en el sitio de administración, trastornos del sistema nerviosos, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso. Se ha notificado la aparición ocasional de anafilaxia y/u otras reacciones de hipersensibilidad generalizadas, como así también reacciones locales graves, a continuación de la administración de BioThrax. Ninguna de estas reacciones de hipersensibilidad ha sido fatal.

Otros efectos adversos graves notificados con poca frecuencia que sucedieron en personas que habían recibido BioThrax incluyen: celulitis, quistes, pénfigo vulgar, endocarditis, sepsis, angioedema y otras reacciones de hipersensibilidad, asma, anemia aplásica, neutropenia, trombocitopenia idiopática, púrpura, linfoma, leucemia, enfermedad vascular del colágeno, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, poliarteritis nudosa, artritis inflamatoria, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, inmunodeficiencia, convulsiones, cambios en el estado mental, trastornos psiquiátricos, temblores, accidente cerebrovascular (ACV), parálisis facial, trastornos auditivos y visuales, meningitis aséptica, encefalitis, miocarditis, cardiomiopatía, fibrilación auricular, síncope, glomerulonefritis, insuficiencia renal, aborto espontáneo y absceso hepático. También han sido recibidos con poca frecuencia informes de trastornos multisistémicos definidos como síntomas crónicos

que comprometan al menos dos de las siguientes tres categorías: fatiga, humor-cognición, sistema musculoesquelético.

Los informes de defunciones incluyen paro cardíaco súbito (2), infarto cardíaco con poliarteritis nudosa (1), anemia aplásica (1), suicidio (1) y linfoma del sistema nervioso central (SNC) (1).

### **Encuestas luego de la Aprobación**

Además de los datos del VAERS, se han evaluado los efectos adversos a continuación de la vacunación contra el ántrax a través de encuestas llevadas a cabo por el Departamento de Defensa en el contexto de su programa de vacunación contra el ántrax. Estas encuestas están sujetas a varias limitaciones metodológicas, por ejemplo, el tamaño de la muestra, la capacidad limitada para detectar efectos adversos, bias de observación, pérdida del seguimiento, exención de recibidores de la vacuna que hayan presentado efectos adversos previos y la ausencia de grupos de control no vacunados. En conjunto, los efectos más frecuentemente notificados fueron localizados, menores y autolimitados e incluían dolores musculares o articulares, cefalea y fatiga. En el transcurso de estos estudios, se notificó un 5-35% de reacciones sistémicas que incluían informes de malestar, escalofríos, erupciones, cefaleas y fiebre de bajo grado. Estos síntomas fueron más comunes en mujeres que en hombres.

### **Notificación de Efectos Adversos**

Los efectos adversos a continuación de la inmunización con BioThrax deben ser notificados a la División de Asuntos Médicos (Medical Affairs Division) de la Corporación BioPort llamando al (517) 327-1675 durante horas de trabajo habituales y al (517) 327-7200 fuera del horario laboral. Los efectos adversos también pueden ser notificados al Sistema de Notificación de Efectos Adversos del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social de los Estados Unidos (DHHS, Department of Health and Human Services). Los formularios de notificación y la información sobre los requisitos para la notificación pueden obtenerse del VAERS a través de un número gratuito 1-800-822-7967.

## **DOSIS Y ADMINISTRACION**

### **Dosis**

La inmunización consiste en tres inyecciones subcutáneas, de 0.5 ml cada una, colocadas con 2 semanas de separación seguidas de tres inyecciones subcutáneas adicionales, de 0.5 ml cada una, en los meses 6, 12 y 18. Se recomiendan inyecciones de refuerzo subsiguientes de 0.5 ml de BioThrax con intervalos de un año.

### **Administración**

Utilizar una aguja estéril de 5/8 pulgadas (1.6 cm), calibre 25 a 27, y una jeringa diferentes en cada paciente para evitar la transmisión de hepatitis viral y otros agentes infecciosos. Utilizar diferentes sitios para cada inyección secuencial de esta vacuna y no mezcle en la jeringa con ningún otro producto.

1. Agite el frasco cuidadosamente para asegurar que la suspensión sea homogénea durante la extracción y examine visualmente el producto en busca de partículas sólidas y



descoloramiento. Si el producto parece estar decolorado o tiene partículas sólidas visibles, DESECHE EL FRASCO.

2. Sature el algodón en alcohol y limpie el tapon de goma dejandolo secar antes de insertar la aguja.
3. Limpie el área a ser inyectada con algodón saturado en alcohol u otro antiséptico apropiado.
4. Inyecte la vacuna por vía subcutánea, sosteniendo la aguja en un ángulo de 45° con la piel.
5. NO inyecte el producto por vía intravenosa. Siga las precauciones habituales para asegurarse de que no haya penetrado en una vena antes de inyectar la vacuna.
6. Luego de inyectar, retire la aguja y masajee breve y suavemente el sitio de inyección para fomentar la dispersión de la vacuna.

### **COMO ES SUMINISTRADA/ ALMACENAMIENTO**

La Vacuna Adsorbida contra el Antrax (BioThrax™) es suministrada en frascos multidosis de 5 ml.

ESTE PRODUCTO DEBE SER ALMACENADO A UNA TEMPERATURA DE 2°C A 8°C (36° A 46°F). No congele. No utilice luego de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

### **Toxicología No Clínica Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño de la fertilidad**

No se han realizado estudios en animales para determinar si BioThrax tiene acción carcinogénica, o cualquier otro efecto sobre la fertilidad.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Meselson, M., et al., 1994. The Sverdlosk anthrax outbreak of 1979. *Science* 266:1201-8.
2. Henderson, D.W., Peacock, S., Belton, F.C., 1956. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J. Hygiene*, 54:28-36.
3. Brachman, P.S., 1980. Inhalation Anthrax. *Ann. NY Acad. Science*, 353:83-93.
4. Update: Investigation of bioterrorism related anthrax —Connecticut, 2001. *MMWR*. 2001; 50:1077-9.
5. Brachman, P.S., & A. M. Friedlander. 1999. Anthrax. In *Vaccines*, Third Edition, Plotkin & Orenstein (eds.), pp. 629-637.
6. Brachman, P.S., et al., 1962. Field Evaluation of a Human Anthrax Vaccine. *Amer. J. Public Health*, 52:632-645.
7. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1994; Vol. 43 (No. RR-1).

8. Chen, R.T., et al., 1994. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).  
Vaccine 12(6): 542-550.

Revisión: 27 de agosto de 2002

**Venta bajo receta---La ley federal (Estados Unidos) prohíbe su despacho sin  
prescripción facultativa.**

Fabricado por  
**BIOPORT CORPORATION**  
Lansing, Michigan 48906  
U.S. License No. 1260

50993-00