Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0795

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-025155-07-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica(ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una vacuna CONTRA SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA, la que será importada a la República Argentina.

Que lo solicitado se encuadra en la Disposición N° 705/05 la cual se aplica a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas sometidas al trámite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

Que como antecedente el mencionado producto cuenta con la aprobación de la autoridad sanitaria de ALEMANIA.

Que las actividades de elaboración y comercialización de

especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en su informe del 2/5/08; b) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; c) Los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que respecto de la información preclínica dicho Instituto ha emitido el informe de fecha 19/8/2009, considerada aceptable.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), la que informa que el producto a registrar es una vacuna que combina los componentes de la vacuna PRIORIX (sarampión, parotiditis, rubéola) y de la vacuna VARILRIX (varicela), ambas indicadas en la infancia, pudiéndose administrar en forma concomitante.

Que señala que en el caso de que las recomendaciones oficiales requieran dosis adicionales de vacuna de sarampión, paperas, rubéola y/o varicela, puede ser utilizada para esta dosis.

Que la DEM informa que la vacuna está indicada para la inmunización activa contra el sarampión, rubéola, paperas y varicela a partir de los 9 meses hasta los 12 años inclusive.

Que la DEM considera que se realizaron estudios de seguridad en monos Rhesus con dosis sencilla y dosis repetida que indicaron que la vacuna es bien tolerada y no produce efectos tóxicos locales o sistémicos (ESTUDIOS 007, 038, 044).

Que, los estudios clínicos desarrollados son los siguientes: 006 (Alemania, Estonia, Bélgica); 007 (Australia, Canadá, Colombia, Italia, México); 013 (Alemania); 018 (Singapur), 022 (Brasil); 038 (Alemania, Austria); 043 (Alemania, Polonia, Finlandia, Grecia); 044 (Alemania), los cuales demostraron la no inferioridad de la vacuna respecto de PRIORIX y VARILRIX, así como su perfil de seguridad y reactogenicidad.

Que asimismo la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. se compromete ante esta ANMAT, mediante los planes de vigilancia post comercialización de fs. 1217/1250, a notificar los efectos adversos que pudieran presentarse, según lo establecido en la Normas Nacionales de vacunación, cumpliendo con el formulario de notificación ESAVI.

Que de la evaluación técnica producida por la DEM, se concluye que: a) La indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y prospectos se consideran aceptables, proyectos de fs. 1408, 1409-1414 que se aprueban atento cumplir con los criterios de seguridad

y eficacia.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VAMMRIX y nombre/s genérico/s VACUNA CONTRA SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo

solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.5., por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica del cumplimiento de las Buenas Practicas de Fabricación, consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente según Disposición ANMAT Nº 2819/04, de la o las plantas en la que se realicen, a criterio de esta Administración los procesos de elaboración críticos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por

cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., deberá dar cumplimiento a las obligaciones asumidas ante esta ANMAT en los planes de vigilancia post comercialización de fs. 1217/1250, y realizar todas los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales contenidas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo al plan de administración de riesgos de la compañía, cuyos resultados deberán ser presentados ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-025155-07-4

DISPOSICIÓN Nº: 0795

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

0795

Nombre comercial: VAMMRIX

Nombre/s genérico/s: VACUNA CONTRA SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GlaxoSmithKline Biologicals SA Y SACHSISCHES SERUMWERK DRESDEN - DIVISIÓN DE SmithKline Beecham Pharma GmbH and CO, KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 89 Rue de L'Institut, 1330 Rixensart – Bélgica Y Zirkusstrasse 40, 01069 Dresden, ALEMANIA (ELABORACIÓN DE LAS AMPOLLAS CONTENIENDO EL DILUYENTE).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690 VICTORIA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: VAMMRIX.

Clasificación ATC: J07BD54.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para la inmunización activa contra el

sarampión, rubéola, paperas y varicela a partir de la edad de 9 meses hasta los 12 años inclusive.

CADA DOSIS DE LA VACUNA RECONSTITUIDA (0.5 ml) CONTIENE:

Concentración/es: VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN (CEPA SCHWARZ) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA (CEPA WISTAR RA 27/3) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA PAROTIDITIS (CEPA RIT 4385, DERIVADA DE LA CEPA JERYL LYNN) NO MENOS DE $10^{4.4}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA VARICELA (CEPA OKA) NO MENOS DE $10^{3.3}$ PFU.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN (CEPA SCHWARZ) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA (CEPA WISTAR RA 27/3) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA PAROTIDITIS (CEPA RIT 4385, DERIVADA DE LA CEPA JERYL LYNN) NO MENOS DE $10^{4.4}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA VARICELA (CEPA OKA) NO MENOS DE $10^{3.3}$ PFU.

Excipientes: SORBITOL 14 MG, AGUA PARA INYECTABLE 0.5 ML, LACTOSA ANHIDRA 56 MG, AMINOACIDOS P/ INYECCION 15 MG, MANITOL 14 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS DEL SARAMPIÓN SE BASA EN LA SIEMBRA DE UN LOTE PRINCIPAL USANDO

EMBRIOFIBROBLASTOS DE POLLO COMO SUSTRATO Y LA CEPA SCHWARTZ DEL VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN COMO INÓCULO. LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS DE LA PAPERA SE BASA EN UN SISTEMA DE SIEMBRA DE LOTE USANDO EMBRIOFIBROBLASTOS DE POLLO COMO SUSTRATO Y LA SIEMBRA DE VIRAL RIT4385, LA CUAL ES 100% JL1 PURA AISLADA DE LA CEPA JERYL LYNN COMO INÓCULO. LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS LA RUBÉOLA SE BASA EN LA SIEMBRA DE UN LOTE PRINCIPAL USANDO UNA LÍNEA DE CÉLULA DIPLOIDE HUMANA MRC5 COMO SUSUTRATO Y LA CEPA RA27/3 DEL VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA COMO INÓCULO. LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS LA VARICELA SE BASA EN LA SIEMBRA DE UN LOTE PRINCIPAL USANDO UNA LINEA DE CÉLULA DIPLOIDE HUMANA MRC5 COMO SUSTRATO Y LA CEPA OKA DEL VIRUS VIVO ATENUADO DE LA VARICELA COMO INÓCULO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMERICO + AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON DILUYENTE, FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMERICO + JERINGA DE VIDRIO TIPO I PRELLENADA CON DILUYENTE CON 2 AGUJAS SEPARADAS, FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMERICO + JERINGA DE VIDRIO TIPO I PRELLENADA CON DILUYENTE SIN AGUJAS.

Presentación: Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + ampolla conteniendo el diluyente por 1, 10 y 100. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo el diluyente con 2 agujas separadas por 1 y 10. Frasco

ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo diluyente sin agujas por 1, 10, 20 y 50.

Contenido por unidad de venta: Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + ampolla conteniendo el diluyente por 1, 10 y 100. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo el diluyente con 2 agujas separadas por 1 y 10. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo diluyente sin agujas por 1, 10, 20 y 50.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 0795

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0795

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0795

ANMAT FOLIO 1408 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

VAMMRIX®
VACUNA CONTRA SARAMPIÓN, RUBÉOLA, PAPERAS Y VARICELA
VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPIÓN, RUBÉOLA, PAPERAS Y VARICELA
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta — Elaborado en Bélgica

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de la vacuna reconstituída (0,5 ml) contiene:
Virus vivo atenuado del sarampión[1] (cepa Schwarz) no menos de $10^{3,0}$ $DICC_{50}$[3], Virus vivo atenuado de la rubéola[2] (cepa Wistar RA 27/3) no menos de $10^{3,0}$ $DICC_{50}$[3], Virus vivo atenuado de la parotiditis[1] (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) no menos de $10^{4,4}$ $DICC_{50}$[3], Virus vivo atenuado de la varicela[2] (cepa OKA) no menos de $10^{3,3}$ PFU[4], Lactosa anhidra 56 mg, Sorbitol 14 mg, Manitol 14 mg, Aminoácidos 15 mg, Agua para inyección 0,5 ml.

[1]Producido en células de embrión de pollo
[2]Producido en células diploides humanas (MRC-5)
[3]Dosis infecciosa en cultivo celular 50%
[4]Unidades formadoras de placas

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN:
Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Conservar en el envase original protegido de la luz.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....

(*) Envases conteniendo:
Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + ampolla conteniendo el diluyente por 1,10 y 100.
Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + jeringa prellenada conteniendo el diluyente con 2 agujas separadas por 1 y 10.
Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + jeringa prellenada conteniendo el diluyente sin agujas por 1, 10, 20 y 50.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1409 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

VAMMRIX®
VACUNA CONTRA SARAMPIÓN, RUBÉOLA, PAPERAS Y VARICELA
VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPIÓN, RUBÉOLA, PAPERAS Y VARICELA
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta — Elaborado en Bélgica

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada dosis de la vacuna reconstituída (0,5 ml) contiene:
Virus vivo atenuado del sarampión[1] (cepa Schwarz) no menos de $10^{3,0}$ $DICC_{50}$[3], Virus vivo atenuado de la rubéola[2] (cepa Wistar RA 27/3) no menos de $10^{3,0}$ $DICC_{50}$[3], Virus vivo atenuado de la parotiditis[1] (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) no menos de $10^{4,4}$ $DICC_{50}$[3], Virus vivo atenuado de la varicela[2] (cepa OKA) no menos de $10^{3,3}$ PFU[4], Lactosa anhidra 56 mg, Sorbitol 14 mg, Manitol 14 mg, Aminoácidos 15 mg, Agua para inyección 0,5 ml.

[1]Producido en células de embrión de pollo
[2]Producido en células diploides humanas (MRC-5)
[3]Dosis infecciosa en cultivo celular 50%
[4]Unidades formadoras de placas

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Vacuna combinada de virus vivos atenuados contra sarampión, rubéola, paperas y varicela.
(Código ATC: J07BD54).

INDICACIONES:
VAMMRIX® está indicado para la inmunización activa contra el sarampión, rubéola, paperas y varicela a partir de la edad de 9 meses hasta los 12 años inclusive (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
Las tasas de seroconversión inducidas por dos dosis de **VAMMRIX®** administradas con un intervalo de seis semanas en aproximadamente 2.000 niños no vacunados previamente, de 11 a 23 meses de edad, se resumen en la siguiente tabla:

Anticuerpo Prueba (umbral)	Después de la 1ª dosis	Después de la 2ª dosis
Antisarampión **ELISA (150 mUI/ml)**	96,4%	99,1%
Antiparotiditis **ELISA (231 mUI/ml)** **Neutralizaciones (1:28)**	91,3% 95,4%	98,8% 99,4%
Antirubéola **ELISA (4 UI/ml)**	99,7%	99,9%
Antivaricela **IFA (1:4)** **ELISA (50 mUI/ml)**	97,2% 89,4%	99,8% 99,2%

En ensayos clínicos, se ha demostrado que la gran mayoría de los pacientes que recibieron vacunas antivaricela y que están expuestos al virus salvaje fueron protegidos completamente de la varicela o presentaron una forma más leve de la enfermedad (varicela modificada). Los datos sugieren una eficacia más alta y una disminución de la varicela modificada después de dos dosis de vacuna en relación con una dosis.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1410 MESA DE ENTRADAS

Propiedades farmacocinéticas:
No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las vacunas.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Un estudio de toxicidad de dosis repetidas en animales no reveló ninguna toxicidad local o sistémica de la vacuna.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Pacientes entre 9 meses hasta 12 años de edad inclusive deben recibir 2 dosis de **VAMMRIX®** para asegurar una protección óptima contra sarampión, rubéola, paperas y varicela (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). Es preferible respetar un intervalo de al menos seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.
Alternativamente, y de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables*:

- Una única dosis de **VAMMRIX®** puede ser administrada a niños los cuales ya han recibido una única dosis de otra vacuna contra sarampión, rubéola y paperas y/o varicela.
- Una única dosis de **VAMMRIX®** puede ser administrada seguida de una dosis única de otra vacuna contra sarampión, rubéola y paperas y/o varicela.

*Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar respecto del intervalo entre dosis y la necesidad de una o dos dosis de vacuna contra sarampión, rubéola y paperas y de vacuna contra varicela.

Modo de administración: **VAMMRIX®** debe ser administrado por inyección subcutánea, preferiblemente en la cara externa del brazo.

CONTRAINDICACIONES:
VAMMRIX® está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (alergia al huevo - Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Antecedentes de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.
VAMMRIX® está contraindicada en las personas que presenten signos de hipersensibilidad luego de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la rubéola, la paperas y/o la varicela.
Está contraindicada la administración de **VAMMRIX®** en embarazadas. Además, deberá evitarse el embarazo durante los tres meses posteriores a la vacunación (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Embarazo, Lactancia**).
VAMMRIX® no debe administrarse a pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible tratamiento médico apropiado en caso que se presente una ocasional reacción anafiláctica, después de la administración de la vacuna.
Al igual que con otras vacunas, la administración de **VAMMRIX®** debe posponerse en pacientes que padezcan una afección febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfrío, no debe resultar en la postergación de la vacunación.
Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, ya que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.
Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera suficiente al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con contenido antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.
Antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones no constituyen una contraindicación para el empleo de **VAMMRIX®**. Se deberá vigilar estrechamente a los

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1411 MESA DE ENTRADAS

vacunados con antecedentes de convulsiones febriles, ya que puede presentarse fiebre relacionada con la vacuna durante el período comprendido entre 4 y 12 días después de la vacunación.
Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. En las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingesta de huevo se puede incrementar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingesta de huevo, deberán ser vacunados con suma precaución, y disponer de un tratamiento adecuado, en caso de producirse una reacción de este tipo.
No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión, rubéola y paperas desde los pacientes vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día. La experiencia post-comercialización sugiere que puede producirse la transmisión del virus de la varicela en casos muy infrecuentes entre pacientes vacunados sanos que presentan un exantema de tipo varicela y contactos susceptibles.
VAMMRIX® no debe ser administrada por vía intravenosa o intradérmica bajo ninguna circunstancia.
Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.
Luego de la vacunación con vacunas conteniendo virus vivos contra sarampión, rubéola y paperas, se han reportado casos de empeoramiento y recurrencia de trombocitopenia en pacientes que la sufrieron luego de la primera dosis. En estos casos, debe evaluarse cuidadosamente el riesgo-beneficio de la inmunización con **VAMMRIX®**.
No se ha estudiado el empleo de **VAMMRIX®** en pacientes con infección asintomática por el VIH. Puede plantearse la administración de **VAMMRIX®** con precaución en esta población cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna acarrea un riesgo mayor.

INTERACCIONES:
VAMMRIX® puede administrarse simultáneamente (pero en lugares diferentes de inyección) con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluidas las vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib)]: Vacuna contra difteria, tétanos y pertusis acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna polio inactivada (IPV), vacuna contra hepatitis B (VHB).
Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descripto que las vacunas contra el sarampión, rubéola y paperas combinadas pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsamente negativos.
En los pacientes que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, deberá retrasarse la vacunación durante tres meses como mínimo, debido a la probabilidad de fracaso de la vacunación a causa de la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.
Deberán evitarse los salicilatos durante seis semanas después de cada vacunación, ya que se ha descripto el síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Embarazo:
Está contraindicada la administración de **VAMMRIX®** en embarazadas. Además, el embarazo deberá evitarse durante tres meses después de la vacunación. No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de **VAMMRIX®** durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1412 MESA DE ENTRADAS

Lactancia:
No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de **VAMMRIX®** durante el período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:
El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en los datos de más de 6.700 dosis administradas a niños de 9 a 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.
Las frecuencias notificadas son las siguientes:
Muy comunes (≥1/10)
Comunes (≥1/100 a <1/10)
Poco comunes (≥1/1.000 a <1/100)
Raramente (≥1/10.000 a <1/1.000)

Infecciones e infestaciones:
Poco comunes: Infección de las vías respiratorias altas.
Raramente: Otitis media.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco comunes: Linfadenopatía.

Trastornos endocrinos:
Poco comunes: Inflamación de las parótidas.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Poco comunes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos:
Comunes: Irritabilidad.
Poco comunes: Llanto, nerviosismo, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso:
Raramente: Convulsiones febriles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Poco comunes: Rinitis.
Raramente: Tos, bronquitis.

Trastornos digestivos:
Poco comunes: Diarrea, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Comunes: Erupción cutánea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy comunes: Dolor y enrojecimiento en el lugar de inyección, fiebre (rectal ≥38°C - ≤39,5°C; axilar / oral: ≥37 5°C - ≤39°C)*.
Comunes: Inflamación en el lugar de inyección, fiebre (rectal >39,5°C; axilar / oral >39°C)*.
*Luego de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada contra sarampión, rubéola, paperas y varicela, se observó un aumento en la incidencia de fiebre (aproximadamente 1,5 veces) cuando se comparó a la administración concomitante de vacuna contra sarampión, rubéola y paperas y vacuna contra varicela en lugares de inyección separados.
Poco comunes: Letargo, malestar, fatiga.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Carragio
Co-Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1413 MESA DE ENTRADAS

Durante la vigilancia post-comercialización, se han descripto las siguientes reacciones adicionales luego de la vacunación contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Infecciones e infestaciones: Meningitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica.
Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides).
Trastornos del sistema nervioso: Mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, neuritis periférica, encefalitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, artritis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Síndrome de Kawasaki.

En algunos casos poco frecuentes, no puede descartarse una afección de tipo paperas, con un período de incubación abreviado. En casos aislados, después de la vacuna combinada contra el sarampión, rubéola y paperas, se ha descripto una inflamación transitoria y dolorosa de los testículos.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Los datos disponibles son insuficientes.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades:
Debido a la falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

PRESENTACIÓN:
VAMMRIX® se presenta en un frasco ampolla conteniendo un liofilizado de color blanco a ligeramente rosado, acompañado por una ampolla o jeringa prellenada de vidrio con o sin aguja conteniendo 0,5 ml de la solución diluyente estéril transparente e incolora.
Se presenta en:
Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + ampolla conteniendo el diluyente por 1, 10 y 100.
Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + jeringa prellenada conteniendo el diluyente con 2 agujas separadas por 1 y 10.
Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + jeringa prellenada conteniendo el diluyente sin agujas por 1, 10, 20 y 50.

CONSERVACIÓN:
Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Conservar en el envase original protegido de la luz.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:
Deberá inspeccionarse visualmente la presencia de cualquier partícula extraña y/o un aspecto físico anormal de la vacuna reconstituida. En caso de observar alguno de éstos, la vacuna deberá desecharse.
VAMMRIX® debe ser reconstituida agregando al frasco que contiene la vacuna liofilizada todo el diluyente contenido en el contenedor suministrado. Después de la adición del diluyente al polvo, la mezcla deberá agitarse bien hasta que el polvo se disuelva completamente.
El color de la vacuna reconstituida puede variar desde un color durazno claro a rosado fucsia debido a variaciones menores de su pH. Esto es normal y no afecta al rendimiento de la vacuna. En caso de observarse otra variación, la vacuna debe desecharse.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo B. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 1414 MESA DE ENTRADAS

Toda vacuna no utilizada o material de desecho deben ser descartados siguiendo las normas de bioseguridad.

Después de la reconstitución: se recomienda el uso inmediato. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad durante 8 horas luego de la reconstitución cuando es almacenada entre 2°C y 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° .....
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. – (011) 4725-8900.

GDS06-IPI04
Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica

0795

A.N.M.A.T. FOLIO 1395 MESA DE ENTRADAS

GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
Argentina S.A.
Carlos Casares 3690
B1644BCD - Victoria
Buenos Aires - Argentina

Tel.: 4725 - 8900

Buenos Aires, Junio de 2010

Al Sr. Interventor de
A.N.M.A.T.
Dr. Carlos A. Chiale
S_____/_____D

Ref.: VAMMRIX® - Vacuna contra sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Expediente Nº 1-47-25.155-07-4

De nuestra mayor consideración:

GlaxoSmithKline Argentina S.A., tiene el agrado de dirigirse a Usted a fin de cumplimentar lo solicitado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos de A.N.M.A.T.

Asimismo, es nuestra intención informar que la modificación que solicita la Dirección de Evaluación de Medicamentos respecto de las presentaciones, sostenemos la presentación del diluyente en ampollas ya que se dispone de especificaciones de liberación las cuales constan a foja 634, así como también se dispone de un resumen de estabilidad el cual consta a foja 685.

Es nuestra intención informar que, junto con la modificación solicitada por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, se ha realizado una actualización del texto del prospecto la cual incluye modificaciones en los ítems: Propiedades Farmacológicas, Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas e Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

A tal efecto adjuntamos:

- Formulario REM con los cambios solicitados respecto de la vida útil a 18 meses y el contenido por unidad de venta.
- Proyecto de rótulo (triplicado) con los cambios solicitados.
- Proyecto de prospecto (triplicado) con los cambios solicitados.
- Documentación suministrada por nuestra Casa Matriz sustentando la modificación mencionada.

Sin otro particular hacemos propicia la ocasión para saludarlo con nuestra consideración más distinguida.

A.N.M.A.T.
MESA DE ENTRADAS
9 JUN 2010
ENTRADA - SALIDA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-025155-07-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0795, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.5, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VAMMRIX

Nombre/s genérico/s: VACUNA CONTRA SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, RUBEOLA, PAPERAS Y VARICELA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GlaxoSmithKline Biologicals SA Y SACHSISCHES SERUMWERK DRESDEN - DIVISIÓN DE SmithKline Beecham Pharma GmbH and CO, KG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 89 Rue de L'Institut, 1330 Rixensart – Bélgica Y Zirkusstrasse 40, 01069 Dresden, ALEMANIA (ELABORACIÓN DE LAS AMPOLLAS CONTENIENDO EL DILUYENTE).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690 VICTORIA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: VAMMRIX.

Clasificación ATC: J07BD54.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para la inmunización activa contra el sarampión, rubéola, paperas y varicela a partir de la edad de 9 meses hasta los 12 años inclusive.

CADA DOSIS DE LA VACUNA RECONSTITUIDA (0.5 ml) CONTIENE:

Concentración/es: VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN (CEPA SCHWARZ) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA (CEPA WISTAR RA 27/3) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA PAROTIDITIS (CEPA RIT 4385, DERIVADA DE LA CEPA JERYL LYNN) NO MENOS DE $10^{4.4}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA VARICELA (CEPA OKA) NO MENOS DE $10^{3.3}$ PFU.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN (CEPA SCHWARZ) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA (CEPA WISTAR RA 27/3) NO MENOS DE $10^{3.0}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA PAROTIDITIS (CEPA RIT 4385, DERIVADA DE LA CEPA JERYL LYNN) NO MENOS DE $10^{4.4}$ $DICC_{50}$, VIRUS VIVO ATENUADO DE LA VARICELA (CEPA OKA) NO

MENOS DE $10^{3.3}$ PFU.

Excipientes: SORBITOL 14 MG, AGUA PARA INYECTABLE 0.5 ML, LACTOSA ANHIDRA 56 MG, AMINOACIDOS P/ INYECCION 15 MG, MANITOL 14 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS DEL SARAMPIÓN SE BASA EN LA SIEMBRA DE UN LOTE PRINCIPAL USANDO EMBRIOFIBROBLASTOS DE POLLO COMO SUSTRATO Y LA CEPA SCHWARTZ DEL VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN COMO INÓCULO. LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS DE LA PAPERA SE BASA EN UN SISTEMA DE SIEMBRA DE LOTE USANDO EMBRIOFIBROBLASTOS DE POLLO COMO SUSTRATO Y LA SIEMBRA DE VIRAL RIT4385, LA CUAL ES 100% JL1 PURA AISLADA DE LA CEPA JERYL LYNN COMO INÓCULO. LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS LA RUBÉOLA SE BASA EN LA SIEMBRA DE UN LOTE PRINCIPAL USANDO UNA LÍNEA DE CÉLULA DIPLOIDE HUMANA MRC5 COMO SUSUTRATO Y LA CEPA RA27/3 DEL VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA COMO INÓCULO. LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS LA VARICELA SE BASA EN LA SIEMBRA DE UN LOTE PRINCIPAL USANDO UNA LINEA DE CÉLULA DIPLOIDE HUMANA MRC5 COMO SUSTRATO Y LA CEPA OKA DEL VIRUS VIVO ATENUADO DE LA VARICELA COMO INÓCULO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMERICO + AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON DILUYENTE, FRASCO

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMERICO + JERINGA DE VIDRIO TIPO I PRELLENADA CON DILUYENTE CON 2 AGUJAS SEPARADAS, FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMERICO + JERINGA DE VIDRIO TIPO I PRELLENADA CON DILUYENTE SIN AGUJAS.

Presentación: Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + ampolla conteniendo el diluyente por 1, 10 y 100. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo el diluyente con 2 agujas separadas por 1 y 10. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo diluyente sin agujas por 1, 10, 20 y 50.

Contenido por unidad de venta: Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + ampolla conteniendo el diluyente por 1, 10 y 100. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo el diluyente con 2 agujas separadas por 1 y 10. Frasco ampolla conteniendo el liofilizado + Jeringa prellenada conteniendo diluyente sin agujas por 1, 10, 20 y 50.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56074, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 01 FEB 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0795

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.