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

DISPOSICIÓN Nº 1315

BUENOS AIRES, 16 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023558-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NILGRIP / VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA (SPLIT VIRION), Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA PROFUNDA O INTRAMUSCULAR, aprobada por Certificado Nº 48.405.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 157 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NILGRIP / VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA (SPLIT VIRION), aprobada por Certificado Nº 48.405 y Disposición Nº 7264/99, propiedad de la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 134 a 139, 140 a 145 y 146 a 151.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7264/99 los prospectos autorizados por las fojas 134 a 139 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.405 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023558-10-4

DISPOSICION Nº 1315

js

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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1315..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.405 y de acuerdo a lo solicitado por la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NILGRIP / VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA (SPLIT VIRION), Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA PROFUNDA O INTRAMUSCULAR.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7264/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009268-99-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6320/08.-	Prospectos de fs. 134 a 139, 140 a 145 y 146 a 151, corresponde desglosar de fs. 134 a 139.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.405 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....16 FEB 2011.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-023558-10-4

DISPOSICIÓN Nº

js 1315

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

1315

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 134 A.N.M.A.T.

Nilgrip®

VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA (SPLIT VIRION)

Suspensión para inyección subcutánea profunda o intramuscular

Industria Australiana

Venta bajo receta

ADVERTENCIA: La indicación de uso de este producto ha sido revisada para el año 2011. En esta temporada la vacuna está indicada para el uso sólo en personas a partir de los 5 años. Ver Indicaciones y Precauciones

FORMULA

Cada dosis de 0,5 ml contiene subunidades de las siguientes cepas de virus de influenza:

Hemaglutinina A/California/7/2009 (NYMC X-181) (A/California/7/2009 (H1N1) - like) -15 µg

Hemaglutinina A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (A/Perth/16/2009 (H3N2) - like) -15 µg

Hemaglutinina B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008 – like) -15 µg

Excipientes: Cloruro de sodio 4,1 mg, Fosfato de sodio dibásico anhidro 300 µg, Fosfato de sodio monobásico 80 µg, Cloruro de Potasio 20 µg, Fosfato de Potasio monobásico 20 µg, Cloruro de Calcio 1,5 µg, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Fórmula recomendada para el Hemisferio Sur – Temporada 2011

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La vacuna está indicada para la inmunización activa contra la infección por virus de influenza Tipos A & B.

DESCRIPCIÓN

NILGRIP® es una vacuna inactivada, purificada, de partículas fragmentadas (split virion). La vacuna es preparada por crecimiento viral en la cavidad alantoica de huevos embrionados de pollo, inactivada por ß-propiolactona, purificada por centrifugación zonal y escindida por taurodeoxicolato de sodio. NILGRIP® cumple con los requisitos de esterilidad e inocuidad de la Farmacopea Británica.

Los siguientes componentes se encuentran en forma de trazas en cada dosis de 0,5 ml: Taurodeoxicolato de sodio ≤ 5 µg, Ovoalbúmina ≤ 1 µg, Sucrosa < 10 µg, Neomicina ≤ 0,7 ng, Sulfato de Polimixina B ≤ 0,11 ng y ß-propiolactona ≤ 1,4 ng.

El tipo y la cantidad de antígenos virales en NILGRIP® cumplen con los requerimientos para el Hemisferio Sur y las autoridades nacionales en la Argentina para la temporada 2011.

PROPIEDADES

NILGRIP® ha demostrado inducir la producción de anticuerpos contra glicoproteinas de la superficie viral Hemaglutinina y Neuraminidasa. Estos anticuerpos son importantes en la prevención de la infección natural.

INDICACIONES

NILGRIP® está indicada para la prevención de la gripe causada por los virus de Influenza Tipos A & B.

Para la temporada del Hemisferio Sur 2011 esta vacuna está indicada para el uso sólo en personas a partir de los 5 años. Ver Precauciones y Posología y Forma de Administración.

1. Grupo de alto riesgo de complicaciones causadas por la gripe:

I) Adultos mayores de 65 años de edad.

II) Personas con condiciones predisponentes a contraer gripe severa:

• *Enfermedades cardíacas*, incluyendo cardiopatía congénita cianótica, enfermedad coronaria y enfermedad cardiaca congestiva.

• *Condiciones respiratorias crónicas*, incluyendo Enfermedad pulmonar supurativa, bronquioectasias, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema crónico y asma severa.

• *Otras enfermedades crónicas que hayan requerido seguimiento médico u hospitalización en el año anterior,* incluyendo: diabetes mellitus, enfermedades crónicas metabólicas, insuficiencia renal crónica, Hemoglobinopatías o inmunosupresión. (incluyendo la inmunosupresión inducida por agentes farmacológicos).

ANABELA M. MARTINEZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO

Dr. Juan Lorenzo Burcti
Apoderado

Dra. Patricia López Bisco
PRESIDENTE

1315

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 135 A.N.M.A.T.

• *Enfermedades neurológicas crónicas,* por ejemplo: esclerosis múltiple, lesión en la médula espinal, epilepsia u otros trastornos neuromusculares que puedan comprometer la función respiratoria o la expulsión de secreciones respiratorias o que puedan complicar la aspiración.
• *Personas con inmunodeficiencia,* incluyendo la infección con el virus de inmunodeficiencia humana, malignidad y uso crónico de esteroides.
• *Tratamientos prolongados con aspirina en niños.*
III) Embarazo. Se recomienda ofrecer la Vacuna antigripal con la suficiente anticipación a mujeres que planifican quedar embarazadas y a mujeres que estarán cursando su segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada de gripe, incluyendo las mujeres que cursan el primer trimestre en el momento de la vacunación.
IV) Personas que residan en geriátricos u otros centros de cuidados prolongados.
V) Personas sin hogar y toda persona que esté en contacto con ellas.
2. Personas susceptibles de transmitir la gripe a individuos de alto riesgo, incluyendo al personal de geriátricos, trabajadores de la salud (en especial a aquellos a cargo de pacientes con inmunodeficiencia), personal de centros de cuidados prolongados y contactos hogareños de personas que integran grupos de alto riesgo.
3. Personas que trabajan en granjas avícolas o están expuestas a aves de corral durante la actividad confirmada de la gripe aviar
4. Personas que suministren servicios esenciales
5. Trabajadores de otras industrias
6. Viajeros

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
La inmunización debe ser llevada a cabo anualmente durante el otoño, anticipando las epidemias invernales de gripe.
Posología:
Ver Indicaciones y Precauciones.
Adultos y niños desde 5 años: 0,5 ml
Una dosis de NILGRIP® es suficiente en personas expuestas previamente a virus de composición antigénica similar a las cepas presentes en la vacuna.
En niños menores de 9 años de edad que no han estado expuestos y en niños que padecen alguna deficiencia de los mecanismos inmunes se recomiendan dos dosis separadas por un intervalo no menor de 4 semanas.
Administración: Agitar vigorosamente la jeringa antes de su aplicación. La vacuna debe administrarse por inyección intramuscular o subcutánea profunda.

CONTRAINDICACIONES
No debe administrarse a individuos con hipersensibilidad anafiláctica, previa a la vacunación antigripal, a los huevos, neomicina, polimixina B sulfato o cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo aquellos en forma de trazas (ver Descripción).
La inmunización debe ser pospuesta en personas padeciendo enfermedad febril ó infección aguda.

ADVERTENCIAS
LAS RECOMENDACIONES DE LA OMS VARÍAN ANUALMENTE, POR LO QUE NO DEBE UTILIZARSE SOBRANTES DE VACUNAS DE UN AÑO ANTERIOR.
LA INDICACION DE USO PARA ESTE PRODUCTO HA SIDO REVISADA PARA EL AÑO 2011. EN ESTA TEMPORADA LA VACUNA ESTA INDICADA PARA EL USO DE PERSONAS A PARTIR DE LOS 5 AÑOS. Ver Indicaciones y Precauciones.

PRECAUCIONES
Durante la temporada de gripe del año 2010 en el Hemisferio Sur hubo un inesperado aumento de reportes de fiebre y convulsiones febriles en niños menores de 5 años luego de la vacunación estacional antigripal. Se reportaron convulsiones febriles mas allá de lo esperado (p.e la frecuencia de reportes estimados que debían estar en el rango ≥ de 1/1000 fueron < a 1/100)*. Esta vacuna no está indicada para el uso en la Temporada 2011 del Hemisferio Sur en niños ≥ 6 meses a 5 años. Ver Indicaciones y Posología y Forma de Administración.
(* estimado por investigaciones epidemiológicas).

ANABELA M. MARTINEZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO

Dr. Juan Lorenzo Burchi
Apoderado

Dra. Patricia López Biscayart
PRESIDENTE

Eventos febriles fueron también observados en niños de 5 a 9 años. Por lo tanto, la decisión de vacunar este grupo durante la temporada de gripe 2011 del Hemisferio Sur con NILGRIP® debe ser evaluado cuidadosamente teniendo en cuenta los potenciales beneficios y riesgos individuales.
Al igual que con otras vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuados en caso de que se produzcan reacciones anafilácticas. Siempre que un inyectable es administrado se debe disponer de adrenalina (1:1000) para uso inmediato en caso de ser necesario.
Enfermedades menores con o sin fiebre no son contraindicación para el uso de vacuna antigripal.
En pacientes inmunocomprometidos puede verse disminuida la respuesta inmunológica.
Pacientes que han desarrollado síndrome de Guillain-Barré (GBS) dentro de las seis semanas previo a la vacunación antigripal, la decisión de administrar Nilgrip® debe ser evaluada cuidadosamente considerando los potenciales beneficios y riesgos.

Interacción con otras drogas:
La respuesta inmunológica puede verse disminuida en pacientes que están recibiendo tratamiento con corticoesteroides ó inmunosupresores.
Nilgrip® puede ser administrada concurrentemente con otras vacunas, sin embargo deben utilizarse jeringas separadas y diferentes sitios de aplicación.

Embarazo (Categoria B2):
Es recomendable aconsejar la inmunización antigripal a mujeres que están planeando embarazo y a las embarazadas que se encuentran en el segundo y tercer trimestre de embarazo durante la temporada de gripe, incluyendo aquellas que se encuentran en el primer trimestre al momento de la vacunación.
Estudios de reproducción en animales han sido realizados con la vacuna antigripal de CSL. Dichos estudios no han demostrado ninguna toxicidad materna ó de desarrollo.

REACCIONES ADVERSAS
Estudios Clínicos:
Estudio pediátrico (CSLCT-FLU-04-05)
Los datos sobre seguridad clínica en la población pediátrica se obtuvieron a través de un estudio abierto y multicéntrico (CSLCT-FLU-04-05) en el cual se evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogeneticidad de Fluvax® en una población pediátrica. Los participantes quienes no habían sido previamente vacunados contra Influenza fueron estratificados y vacunados de acuerdo a la edad: Grupo A: ≥ 6 meses a < 3 años, recibió dos dosis de 0,25 mL cada una, y Grupo B: ≥ 3 años a < 9 años, recibió dos dosis de 0,5 mL cada uno. El número total de participantes fue 298 (grupo A n=151; grupo B n=147). No hubo reporte de efectos adversos serios relacionados a Fluvax® durante el período de vacunación. La tabla 1 presenta la proporción de participantes que reportaron efectos adversos durante los siete días posteriores a la administración de Fluvax®. La tabla incluye todas las experiencias adversas reportadas con una incidencia ≥ 2%. El guión representa una incidencia menor al 2%. Efectos adversos inesperados fueron reportados durante 30 días posteriores a la vacunación. Rinitis, tos y síntomas asociados a la dentición ó de tipo gripal fueron los eventos inesperados reportados comúnmente (≥ 1/10).

Tabla 1: Proporción de Casos Pediátricos con Efectos Adversos Sistemáticos y Locales Inesperados por 7 días durante la administración de la vacuna Fluvax®

Efectos Adversos Inesperados	Grupo A (n= 151) (≥ 6 meses a < 3 años) %		Grupo B (n= 147) (≥ 3 años a < 9 años) %	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Locales				
Dolor	36.4	37.1	59.2	61.9
Eritema	35.8	37.7	36.7	45.6
Hinchazón	15.9	20.5	24.5	27.2

ANABELA M. MARTINEZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO

Dr. Juan Lorenzo Burchi
Apoderado

Dra. Patricia López Biscayart
PRESIDENTE

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 136
A.N.M.A.T.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 137
A.N.M.A.T.

Sistemáticos				
Irritabilidad	47.7	41.1	20.4	17.0
Rinitis	37.1	47.7	21.1	28.6
Fiebre*	22.5	22.5	15.6	8.2
Tos	21.2	31.8	19.0	19.0
Pérdida del Apetito	19.2	23.8	7.5	5.4
Vómitos/Diarrea	14.6	13.9	7.5	6.8
Dolor de cabeza	2.0	3.3	13.6	10.9
Mialgia	-	2.7	13.6	8.2
Dolor de oído	3.3	3.4	4.1	-
Dolor de garganta	2.0	5.3	8.2	10.9
Falta de aliento	3.3	8.6	2.7	2.0

* Temperatura Axilar ≥ 37.5ºC o Temperatura Oral ≥ 38.0ºC.

Estudio en adultos (CSLCT-NHF-04-99, CLSCT-NHF-05-11 y CSLCT-NHF-05-13)
La seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna de gripe de CSL en poblaciones adultas (≥18 años a < 60 años) y adultos mayores (≥ 60 años) fueron demostrados en tres estudios clínicos (CSLCT-NHF-04-99, CLSCT-NHF-05-11 y CSLCT-NHF-05-13). El número total de participantes fue similar en cada grupo (adultos n=222 y adultos mayores n=224). La tabla 2 representa la proporción de participantes con efectos adversos declarados dentro de los cuatro días de administrada la vacuna antigripal de CSL. La tabla incluye todos los efectos adversos reportados con una incidencia ≥ 2%. El guión representa una incidencia menor al 2%. Efectos adversos inesperados reportados de más de dos días de duración fueron recolectados durante 21 días posteriores a la vacunación. El efecto adverso inesperado más común reportado fue infección en el tracto respiratorio superior que ocurrió en el 1,3% de los participantes (adultos y mayores adultos).

Tabla 2: Proporción de Casos de Adultos y Adultos Mayores con Efectos Adversos Sistemáticos y Locales Inesperados por 4 días durante la administración de la vacuna Influenza de CSL.

Efectos Adversos Inesperados	**Adultos (n= 222) (≥ 18 a < 60 años) %**	**Adultos Mayores (n= 224) (≥ 60años) %**
Locales		
Dolor	36.0	12.9
Eritema	18.5	11.2
Equimosis	6.8	5.4
Sistemáticos		
Malestar	13.1	-
Escalofríos	2.3	-

ANABELA M. MARTINEZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO

Dr. Juan Lorenzo Burchi
Apoderado

Dra. Patricia López Elscayari
PRESIDENTA

1315

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 138 A.N.M.A.T.

Vigilancia Post-Marketing:
Los siguientes efectos adversos fueron comunicados espontáneamente luego de la aprobación del uso de la vacuna y se presentan a continuación por clase sistema-órgano y frecuencia. Las categorías de frecuencias que se emplean son: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100, < 1/10), poco común (≥ 1/1.000, < 1/100), infrecuente (≥ 1/10.000, < 1/1.000), y muy infrecuente (< 1/10.000).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:
Infrecuentes: trombocitopenia transitoria.

Trastornos del sistema inmunitario:
Infrecuentes: reacciones alérgicas incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso central:
Infrecuentes: neuralgia, parestesias y convulsiones (incluyendo convulsiones febriles).
Muy infrecuentes: encefalopatía, neuritis o neuropatía y síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos vasculares:
Muy infrecuentes: vasculitis con compromiso renal transitorio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Infrecuentes: prurito, urticaria y erupción cutánea.

Trastornos generales y Reacciones Locales en el Sitio de inyección:
Muy comunes: inflamación en el sitio de inyección. Comunes: síntomas de tipo gripal, equimosis e Induración en el sitio de inyección.
Los síntomas de tipo gripal pueden incluir pirexia, escalofríos, cefalea, malestar y mialgia. Estas reacciones son de corta duración y por lo general desaparecen uno o dos días después de la aplicación de la inyección sin necesidad de tratamiento alguno.

SOBREDOSIFICACIÓN
No existe información específica en relación a sobredosis con Vacuna Antigripal de CSL.
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

CONSERVACIÓN
Conservar en la heladera entre 2° y 8°C, dentro de su estuche original.
NO CONGELAR. Proteger de la luz.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES
Envase individual conteniendo 1 jeringa prellenada x 0,5 ml.
Envase conteniendo 10 jeringas prellenadas x 0,5 ml.
La jeringa de la vacuna NILGRIP® se presenta recubierta por una película protectora transparente que garantiza que el producto no ha sido abierto. No usar si falta la película protectora o está dañada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.405
NILGRIP® es la marca registrada en la República Argentina del producto FLUVAX® elaborado por **CSL LIMITED** - 45 Poplar Road, Parkville, Victoria 3052 Australia.
Importado y Distribuido por su representante exclusivo en la República Argentina:
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Dirección y Administración: Pte. José Evaristo Uriburu 153 (C1027AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Tel: (011) 4953-7215

ANABELA M. MARTINEZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO

Dr. Juan Lorenzo Burchi
Apoderado

Dra. Patricia López Discayart
PRESIDENTE

13

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
539
A.N.M.A.T.

Laboratorios: Calle 606 Dr. Dessy 351 (B1867DWE) Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Anabela Marisa Martínez - Farmacéutica

09069909J

Diciembre 2010

ANABELA M. MARTINEZ
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO

Dr. Juan Lorenzo Burchia.
Apoderado

Patricia López Biscayou
PRESIDENTA