



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

DISPOSICIÓN N°
2364

BUENOS AIRES, 26 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-017417-14-8 del Registro de esta 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 el cambio de cepas y la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NILGRIP/ VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA PROFUNDA O INTRAMUSCULAR, aprobada por Certificado N° 48.405.

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

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable en el cambio de cepa y cumplimenta las recomendaciones de la Organización Mundial

Mar
Rf.



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

DISPOSICIÓN N° 2364

de la Salud (OMS) para la formulación de las vacunas antigripales del Hemisferio Sur para la temporada 2015 también confirmado por el Comité Australiano de Vacunas (AIVC) de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Australia (Therapeutics Goods Administration- TGA).

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 171 y 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., al cambio de cepa de la Especialidad Medicinal NILGRIP / VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA, cuyas cepas quedarán

MCR
P.F.



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

DISPOSICIÓN N° 2364

integradas por recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para la temporada 2015 en el Hemisferio Sur por las consignadas en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTÍCULO 2°. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos, cuyos textos constan a fojas 129 a 140 para los rótulos y a fojas 141 a 170 para los prospectos, desglosándose de fojas 129 a 130 para rótulos y de fojas 141 a 150 para prospectos.

ARTICULO 3°. - Acéptese 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 N° 48.405 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-017417-14-8

DISPOSICIÓN N° 2364

MDR
Rf.


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2364** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 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 ANTIGRI PAL INACTIVADA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7264/99.

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | DATO AUTORIZADO |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NILGRIP | Cepas Virus Influenza Tipo A: A/California/7/2009 (H1N1)- cepa análoga (NYMC X-181), 15 µg HA*; A/Texas/50/2012 (H3N2) cepa análoga (NYMC X-223), 15 µg hemaglutinina.- Cepa Virus Influenza Tipo B: B/Massachussets/2/2012- | Cepas Virus Influenza Tipo A: A/California/7/2009 (H1N1)- cepa análoga (NYMC X-181), 15 µg hemaglutinina; A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)- cepa análoga A/South Australia/55/2015 (IVR-175), 15 µg |

Mar
Rp.



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

| | | |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | cepa análoga (NYMC BX-51B), 15 µg hemaglutinina.- *hemaglutinina Temporada 2014 | hemaglutinina.- Cepa Virus Influenza Tipo B: B/Phuket/3073/2013- cepa análoga, 15 µg hemaglutinina. Temporada 2015 |
| Rótulos y Prospectos. | Disposición N° 1103/14 | Rótulos de fs. 129 a 140, corresponde desglosar de fs. 129 a 130. Prospectos de fs. 141 a 170, corresponde desglosar fs. 141 a 150. |

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

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 N° 48.405 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... 26 MAR 2015.....

Expediente N° 1-47-017417-14-8

DISPOSICION N° **2364**

Mar
Rf.

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

2364

20 MAR 2015



NILGRIP®

VACUNA ANTIGRI PAL INACTIVADA (SPLIT VIRION)
Suspensión para inyección subcutánea profunda o intramuscular

Industria Australiana

Venta bajo receta

ADVERTENCIA: En esta temporada la vacuna está indicada para su uso sólo en personas a partir de 5 años de edad y mayores. No debe usarse en niños menores de 5 años (Ver Contraindicaciones). Debe solamente ser utilizada en niños de 5 a menores de 9 años, basándose en una cuidadosa consideración de los riesgos potenciales y beneficios en el individuo (Ver Precauciones).

FÓRMULA

Cada dosis de 0,5 ml contiene los antígenos representativos de las siguientes cepas de virus de influenza:

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hemaglutinina A/California/7/2009 (H1N1) - cepa análoga A/California/7/2009 (NYMC X-181) | -15 µg |
| Hemaglutinina A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) - cepa análoga A/South Australia/55/2015 (IVR-175) | -15 µg |
| Hemaglutinina B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga B/Phuket/3073/2013 | -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 2015

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 purificada, inactivada, split virion (virus fragmentado).

La vacuna es preparada por crecimiento viral en la cavidad alantoica de huevos embrionados, purificada por centrifugación zonal e inactivada por β-propiolactona y escindida por taurodeoxicolato de sodio.

NILGRIP® cumple con los requisitos de seguridad y esterilidad 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 ≤ 3 ng, Sulfato de Polimixina B ≤ 0,5 ng y β-propiolactona ≤ 0,4 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 2015.

La vacuna Nilgrip® es un líquido claro a ligeramente opaco con algún sedimento que se resuspende al agitar. Ver Administración.

FARMACOLOGÍA

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

La seroprotección es generalmente obtenida dentro de las 2 a 3 semanas. La duración de la inmunidad post vacunación a cepas homólogas o estrechamente relacionadas a las cepas vacunales varía, pero usualmente es de 6 a 12 meses.

MV Pg.
SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



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 2015 esta vacuna está indicada para el uso sólo en personas a partir de los 5 años. Ver

Precauciones, 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 cardíaca congestiva.

- *Condiciones respiratorias crónicas*, incluyendo enfermedad pulmonar supurativa, bronquioectasias, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema crónico y asma severo.

- *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).

- *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 residen 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, con anticipación a las epidemias estacionales de gripe.

Posología:

Ver Indicaciones y Precauciones.

Adultos y niños a partir de los 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.

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA

MV
SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

2364



En niños mayores de 5 a menores de 9 años de edad que no han sido previamente vacunados, una segunda dosis debe ser administrada luego de un intervalo de al menos 4 semanas.

Administración:

Agitar antes de usar. Después de la agitación, la vacuna debe verse como una suspensión homogénea. Previo a la administración, la vacuna tiene que ser inspeccionada visualmente y no debe ser usada si hay cualquier variación en la apariencia física. Ver Descripción.

La vacuna debe administrarse por inyección intramuscular o subcutánea profunda. La vacuna Nilgrip® se presenta en una jeringa prellenada de uso único y cualquier contenido remanente debe ser descartado.

Puede ser administrada concurrentemente con otras vacunas, sin embargo se deben utilizar jeringas separadas y aplicar en diferentes brazos

CONTRAINDICACIONES

La vacuna Nilgrip® no debe usarse en niños menores de 5 años.

Hipersensibilidad anafiláctica a vacunación antigripal previa, a huevos, neomicina, polimixina B sulfato o cualquiera de los componentes de la vacuna (ver Descripción) incluyendo aquellos en forma de trazas.

La inmunización debe ser pospuesta en personas padeciendo enfermedad febril ó infección aguda.

ADVERTENCIAS

LAS RECOMENDACIONES DE LA OMS VARIAN ANUALMENTE, POR LO QUE NO DEBEN UTILIZARSE SOBANTES DE VACUNAS DE UN AÑO ANTERIOR.

EN ESTA TEMPORADA LA VACUNA ESTA INDICADA PARA EL USO EN PERSONAS A PARTIR DE LOS 5 AÑOS DE EDAD Y MAYORES. 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. Las convulsiones febriles se reportaron poco frecuentes (es decir, el reporte de frecuencia estimada está en el rango de $\geq 1/1000$ a $<1/100$).*

Esta vacuna sólo está indicada para el uso en la Temporada 2015 del Hemisferio Sur en personas a partir de los 5 años de edad y mayores.

(estimado a partir de investigaciones epidemiológicas)

Ver Indicaciones, Posología y Forma de Administración

Eventos febriles fueron también observados en niños de 5 a menores de 9 años. Por tanto, en este grupo de edad la decisión de vacunar con NILGRIP® fórmula para el Hemisferio Sur 2015 debe basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales en el individuo.

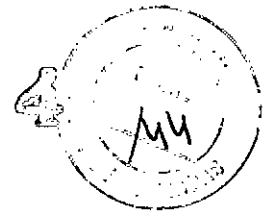
Al igual que con otras vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuados en caso de que se produzcan reacciones anafilácticas. Adrenalina (1:1000) debe estar siempre lista para uso inmediato, cada vez que cualquier inyectable es administrado.

Puede ser administrada concurrentemente con otras vacunas, sin embargo deben utilizarse jeringas separadas y diferentes sitios de inyección.

Enfermedades menores con o sin fiebre no deben ser una contraindicación para el uso de la vacuna antigripal.

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA

MV
SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO



En pacientes inmunocomprometidos la respuesta de los anticuerpos puede ser menor.

Si luego de una vacunación antigripal previa se ha desarrollado síndrome de Guillain-Barré (GBS) dentro de las seis semanas siguientes la decisión de administrar Nilgrip® debe ser evaluada cuidadosamente considerando los potenciales beneficios y riesgos.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

La respuesta inmunológica puede verse disminuida si el paciente está recibiendo tratamiento con corticosteroides ó inmunosupresores.

La vacuna Nilgrip® puede ser administrada concurrentemente con otras vacunas, sin embargo se deben utilizar jeringas separadas y aplicar en diferentes brazos.

Embarazo (Categoría B2):

Es recomendable ofrecer la inmunización antigripal a mujeres que están planeando un 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. La vacuna no ha sido evaluada en mujeres embarazadas.

Un estudio de reproducción en animales ha sido realizado con la vacuna antigripal de CSL. Dicho estudio no ha demostrado ninguna toxicidad materna o de desarrollo.

Lactancia:

Uso durante lactancia: La vacuna no ha sido evaluada en madres lactantes.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos:

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas de eventos observados en la práctica clínica.

Estudios pediátricos

En los estudios clínicos, la vacuna contra la influenza de CSL se ha administrado a 3.009 niños de 6 meses a < 18 años de edad y se ha recopilado la información de seguridad de los mismos. Los datos de seguridad clínica para la vacuna contra la influenza de CSL en niños se presenta a partir de 3 estudios clínicos que incluyen un estudio aleatorizado, controlado con comparador (CSLCT-USF-07-36; formulación de la vacuna del hemisferio norte para la temporada 2009 / 2010) y 2 estudios abiertos, no controlados (CSLCT-USF-06-29; formulación de la vacuna del hemisferio sur para la temporada 2009 y CSLCT-FLU-04-05; la primera vacunación con la formulación de la vacuna del hemisferio sur para la temporada 2005 y el seguimiento a los 12 meses con la formulación de la vacuna del hemisferio sur para la temporada 2006). Los participantes de 6 meses a < 9 años de edad recibieron una o dos vacunas según lo determinado por los antecedentes de vacunaciones anteriores, con una dosis para cada vacunación de 0,25 ml para los participantes de edades comprendidas entre los 6 meses y < 3 años y una dosis de 0,5 ml para los participantes ≥ 3 años a < 9 años de edad.

La evaluación de la seguridad fue similar en los estudios pediátricos con reacciones adversas locales (en el sitio de inyección) y eventos adversos sistémicos solicitados durante 7 días después de la vacunación y eventos adversos no solicitados recolectados durante 30 días después de la vacunación. Todos los eventos adversos se presentan independientemente de cualquier causalidad con el tratamiento asignada por los investigadores del estudio.

En el estudio controlado con comparador (CSLCT-USF-07-36), la incidencia de fiebre en los niños de 6 meses a < 3 años de edad después de la primera y la segunda dosis de la vacuna contra la influenza de CSL fue del 37% y del 15%, respectivamente, en comparación con el 14% después de cada dosis en el grupo del comparador. La incidencia de fiebre moderada o severa ($\geq 39^\circ \text{C}$) en niños de 6 meses a < 3 años de edad después de la primera y la segunda dosis de la vacuna contra la influenza de CSL fue del 16% y del 3%, respectivamente, en comparación con el 4% y el 4% después de cada dosis en el grupo del comparador. Entre los niños de 3 años a < 5 años de edad, la incidencia



de fiebre después de la primera y la segunda dosis de la vacuna contra la influenza de CSL fueron del 32% y del 14%, respectivamente, en comparación con el 11% y el 16% con el comparador. La incidencia de fiebre moderada o severa ($\geq 39^\circ \text{C}$) en niños de 3 a < 5 años de edad después de la primera y la segunda dosis de la vacuna contra la influenza de CSL fue del 15% y del 3%, respectivamente, en comparación con el 1% y el 0% después de cada dosis en el grupo del comparador.

En un estudio abierto (CSLCT-USF-06-29) fiebre, irritabilidad, pérdida de apetito y vómitos / diarrea se produjeron más frecuentemente en los niños de 6 meses a \square 3 años de edad en comparación con niños mayores. En los tres estudios pediátricos (CSLCT-USF-07-36, CSLCT-USF-06-29 y CSLCT-FLU-04-05), el 1,2% de los niños elegibles ($n = 1.764$) fueron discontinuados de la segunda vacunación a causa de fiebre severa ($\geq 40^\circ \text{C}$) dentro de las 48 horas de la primera vacunación. En los tres estudios pediátricos, dos niños, uno de 7 meses de edad y uno de 3 años de edad, presentaron convulsiones febriles relacionadas con la vacuna (tasa de 0,07% entre los estudios), uno de los cuales fue serio.

Los datos de estos estudios se presentan en las Tablas 1 y 2 para niños de 5 años de edad y mayores, de forma consistente con la indicación actualmente aprobada para la edad. Consulte Precauciones para los riesgos de la vacuna contra la influenza de CSL en niños menores de 5 años de edad. En los estudios pediátricos, no se produjeron muertes relacionadas con la vacuna ni se reportaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna en niños de 5 años de edad y mayores. Después de una dosis única del seguimiento de 12 meses de la vacuna contra la influenza de CSL (formulación de la vacuna del hemisferio sur para la temporada 2006 del estudio CSLCT-FLU-04-05), en los participantes de 5 a < 9 años de edad, la incidencia de dolor fue del 77%, de enrojecimiento del 33%, de hinchazón del 32%, de fiebre del 13% y de vómitos / diarrea del 6%.

MV

Pg.

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA

Tabla 1: Proporción de Sujetos Pediátricos de 5 a < 18 Años de Edad con Reacciones Adversas Locales o Eventos Adversos Sistémicos Solicitados dentro de los 7 Días después de la Administración de la Primera o la Segunda Dosis de la Vacuna contra la Influenza de CSL, Independientemente de la Causalidad (CSLCT-USF-07-36)

| | Porcentaje ^a de Sujetos en cada Grupo de Edad que Informó Eventos | | | |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | ≥ 5 a < 9 años | | ≥ 9 a < 18 años | |
| | Vacuna contra la Influenza de CSL N = 161 ^b | Comparador N = 165 ^b | Vacuna contra la Influenza de CSL N = 254 ^b | Comparador N = 250 ^b |
| Después de la dosis 1 | | | | |
| Reacciones Adversas Locales | | | | |
| Dolor | 63 | 60 | 66 | 60 |
| Enrojecimiento | 23 | 27 | 17 | 17 |
| Induración | 17 | 17 | 15 | 16 |
| Eventos Adversos Sistémicos | | | | |
| Mialgia | 34 | 30 | 40 | 37 |
| Malestar general | 24 | 13 | 22 | 20 |
| Dolor de cabeza | 21 | 19 | 27 | 26 |
| Cualquier Fiebre | 16 | 8 | 6 | 4 |
| Fiebre ≥ 39° C | 5 | 1 | 3 | 1 |
| Náuseas / Vómitos | 12 | 8 | 9 | 10 |
| Diarrea | 7 | 7 | 8 | 10 |
| | Vacuna contra la Influenza de CSL N = 39 ^b | Comparador N = 53 ^b | | |
| Después de la dosis 2 | | | | |
| Reacciones Adversas Locales | | | | |
| Dolor | 36 | 38 | - | - |
| Enrojecimiento | 10 | 19 | - | - |
| Induración | 8 | 17 | - | - |
| Eventos Adversos Sistémicos | | | | |
| Diarrea | 13 | 6 | - | - |
| Dolor de cabeza | 13 | 13 | - | - |
| Mialgia | 13 | 17 | - | - |
| Malestar general | 5 | 8 | - | - |
| Náuseas / Vómitos | 3 | 8 | - | - |
| Cualquier Fiebre | 0 | 2 | - | - |
| Fiebre ≥ 39° C | 0 | 0 | - | - |

^a Proporción de sujetos que informaron cada reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado por grupo de tratamiento en base al número de sujetos que contribuyen con por lo menos un valor de datos para un signo / síntoma individual (denominadores de eventos individuales).

^b N = número de sujetos en la Población de Seguridad para cada grupo de tratamiento.

MV

 SR. ALBERTO A. BRITOS
 APODERADO

 FARM. ANABELA M. MARTINEZ
 DIRECTORA TÉCNICA



Tabla 2: Proporción de Sujetos Pediátricos de 5 a < 18 Años de Edad con Reacciones Adversas Locales o Eventos Adversos Sistémicos Solicitados dentro de los 7 Días después de la Administración de la Vacuna contra la Influenza de CSL, Independientemente de la Causalidad (Estudios CSLCT-USF-06-29 y CSLCT-FLU-04-05)

| | Porcentaje ^a de Sujetos en cada Grupo de Edad que Informó Eventos | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| | CSLCT-USF-06-29 y CSLCT-FLU-04-05 ≥ 5 a < 9 años | | CSLCT-USF-06-29 ≥ 9 a < 18 años |
| | Dosis 1 N = 82 - 595 ^b | Dosis 2 N = 82 - 426 ^b | Dosis 1 N = 397 ^b |
| Reacciones Adversas Locales | | | |
| Dolor | 61 | 56 | 68 |
| Eritema | 24 | 23 | 17 |
| Hinchazón | 17 | 17 | 13 |
| Eventos Adversos Sistémicos | | | |
| Irritabilidad ^d | 18 | 16 | - |
| Dolor de cabeza | 16 | 10 | 27 |
| Malestar general o sensación general de sentirse mal ^c | 16 | 8 | 17 |
| Cualquier Fiebre | 13 | 6 | 5 |
| Fiebre ≥ 39° C | 3 | 2 | 1 |
| Dolor muscular general (Mialgia) | 12 | 8 | 20 |
| Náuseas / Vómitos ^c | 7 | 3 | 5 |
| Vómitos / Diarrea ^d | 5 | 6 | - |
| Pérdida del apetito ^d | 5 | 4 | - |
| Diarrea ^c | 4 | 2 | 5 |

^a Proporción de sujetos que informaron cada reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado por grupo de tratamiento en base al número de sujetos que contribuyen con por lo menos un valor de datos para un signo / síntoma individuo (denominadores eventos individuales).

^b N = número de sujetos en la Población de Seguridad para cada grupo de tratamiento. Para el grupo de edad ≥ 5 a < 9 años de edad, los denominadores para la Dosis 1 fueron: N = 82 para Vómitos / Diarrea, Irritabilidad, Pérdida de apetito, N = 513 para Malestar general, Diarrea, Náuseas / Vómitos y N = 593 - 595 para todos los demás parámetros. Los denominadores para la Dosis 2 fueron: N = 82 para Vómitos / Diarrea, Irritabilidad, Pérdida de apetito, N = 344 para Malestar general, Diarrea y Náuseas / Vómitos y N = 421 - 426 para todos los demás parámetros.

^c Estos términos preferidos se utilizaron para describir los Eventos Adversos Solicitados en el Estudio CSLCT-USF-06-29.

^d Estos términos preferidos se utilizaron para describir los Eventos Adversos Solicitados en el Estudio CSLCT-FLU-04-05.

En el Estudio CSLCT-USF-07-36, los eventos adversos no solicitados que se produjeron en ≥ 5% de los participantes de 5 a < 9 años de edad que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL después de la primera o la segunda dosis incluyeron tos (15%) y pirexia (9%). Los eventos adversos no solicitados que se produjeron en ≥ 5% de los participantes de 9 a < 18 años que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL después de la primera dosis incluyeron tos (7%), dolor orofaríngeo (7%), dolor de cabeza (7%) y congestión nasal (6 %).

En los Estudios CSLCT-USF-06-29 y CSLCT-FLU-04-05, los eventos adversos no solicitados que se produjeron en ≥ 5% de los participantes de 5 a < 9 años de edad después de la primera o la segunda dosis fueron los siguientes: infección de las vías respiratorias superiores (13%), tos (10%), rinorrea (7%), dolor de cabeza (5%), rinofaringitis (5%)

Rg.
MV
SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



y pirexia (5%). Los eventos adversos no solicitados que se produjeron en $\geq 5\%$ de los participantes de 9 a < 18 años de edad que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL después de la primera dosis incluyeron infección de las vías respiratorias superiores (9%) y dolor de cabeza (8%).

Estudios en adultos

En estudios clínicos, a 11.104 adultos (≥ 18 a < 65 años) y 836 adultos mayores (≥ 65 años) se les administró una dosis única de la vacuna contra la influenza de CSL y se recolectó la información de seguridad de los mismos. Los datos clínicos en adultos se presentan de 3 estudios clínicos que incluyen dos aleatorizados, ciegos para el observador, controlados con placebo en adultos (CSLCT-FLU-05-09 con la formulación de la vacuna del hemisferio sur para la temporada 2006 y CSLCT-USF-06-28, con las formulaciones de la vacuna del hemisferio sur para la temporada 2008 y 2009) y uno aleatorizado, ciego para el observador, controlado con comparador en adultos mayores (CSLCT-USF-07-41, formulación de la vacuna del hemisferio norte para la temporada 2008 / 2009). En todos los estudios en adultos, no se produjeron muertes relacionadas con la vacuna ni se reportaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna.

La evaluación de seguridad fue idéntica en los tres estudios en adultos, con reacciones adversas locales (en el sitio de inyección) y eventos adversos sistémicos solicitados durante 5 días después de la vacunación (Tabla 3). Los eventos adversos no solicitados se recolectaron durante 21 días después de la vacunación. Todos los eventos adversos se presentan independientemente de cualquier causalidad con el tratamiento asignado por los investigadores del estudio.

Tabla 3: Proporción de Sujetos Adultos y Adultos Mayores de 18 Años de Edad y Mayores con Reacciones Adversas Locales o Eventos Adversos Sistémicos Solicitados dentro de los 5 Días después de la Administración de la Vacuna contra la Influenza de CSL o Placebo, Independientemente de la Causalidad (Estudios CSLCT-FLU-05-09, CSLCT-USF-06-28 y CSLCT-USF-07-41)

| | Porcentaje ^a de Sujetos en cada Grupo de Edad que Informó Eventos | | | | | |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | CSLCT-FLU-05-09 ^c ≥ 18 a < 65 años | | CSLCT-USF-06-28 ≥ 18 a < 65 años | | CSLCT-USF-07-41 ≥ 65 años | |
| | Vacuna contra la Influenza de CSL N = 1087- 1088 ^b | Placebo N = 266 ^b | Vacuna contra la Influenza de CSL N = 10.015 ^b | Placebo N = 5005 ^b | Vacuna contra la Influenza de CSL N = 630 ^b | Comparador N = 636 ^b |
| Reacciones Adversas Locales | | | | | | |
| Sensibilidad (Dolor a la tacto) | 60 | 18 | 69 | 17 | 36 | 31 |
| Dolor (sin tocar) | 40 | 9 | 48 | 11 | 15 | 14 |
| Enrojecimiento | 16 | 8 | 4 | < 1 | 3 | 1 |
| Hinchazón | 9 | 1 | 4 | < 1 | 7 | 8 |
| Moretones | 5 | 1 | 1 | 1 | < 1 | 1 |
| Eventos Adversos Sistémicos | | | | | | |
| Dolor de cabeza | 26 | 26 | 25 | 23 | 9 | 11 |
| Malestar general | 19 | 19 | 29 | 26 | 7 | 6 |
| Dolores musculares | 13 | 9 | 21 | 12 | 9 | 8 |
| Náuseas | 6 | 9 | 7 | 6 | 2 | 1 |
| Escalofríos / Escalofríos súbitos e intensos | 3 | 2 | 5 | 4 | 2 | 2 |
| Fiebre | 1 | 1 | 3 | 2 | < 1 | 1 |

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



^a Proporción de sujetos que informaron cada reacción adversa local o evento adverso sistémico solicitado por grupo de tratamiento en base al número de sujetos que contribuyen con por lo menos un valor de datos para un signo / síntoma individuo (denominadores de eventos individuales).

^b N = número de sujetos en la Población de Seguridad para cada grupo de tratamiento. Para el estudio CSLCT-FLU-05-09, los denominadores fueron: N = 1087 para Sensibilidad (Dolor al tocar), Dolor (sin tocar), Enrojecimiento, Hinchazón y N = 1.088 para los demás parámetros.

^c Los participantes que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL fueron vacunados, ya sea con una presentación sin conservantes o que contienen conservantes (tiomersal). La presentación que contiene conservantes no se comercializa en Australia.

En el Estudio CSLCT-FLU-05-09, el dolor de cabeza fue el único evento adverso no solicitado que se produjo en $\geq 5\%$ de los participantes que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL o placebo (8% frente al 6%, respectivamente). En el Estudio CSLCT-USF-06-28, el dolor de cabeza fue el único evento adverso no solicitado que se produjo en $\geq 5\%$ de los participantes que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL o placebo (12% frente al 11%, respectivamente). En el Estudio CSLCT-USF-07-41, los eventos adversos no solicitados que se produjeron en $\geq 5\%$ de los participantes que recibieron la vacuna contra la influenza de CSL incluyeron dolor de cabeza (8%), congestión nasal (7%), tos (5%), rinorrea (5%) y dolor faringolaríngeo (5%).

Vigilancia Post-comercialización:

Los siguientes eventos adversos han sido notificados espontáneamente durante el uso post-aprobación de la vacuna de Influenza de CSL y se agregan a los eventos observados durante los estudios clínicos.

Los eventos adversos reportados se presentan a continuación de acuerdo a órganos y sistemas.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:

Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacciones alérgicas incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Neuralgia, parestesias y convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Encefalopatía, encefalomielitis, neuritis o neuropatía, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos vasculares:

nefritis con compromiso renal transitorio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Prurito, urticaria y erupción cutánea.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Celulitis y gran inflamación en el sitio de la inyección

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

Handwritten initials: AB, MV

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

Handwritten signature of Anabela M. Martínez

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA

2364



biol

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

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 descartable x 0,5 ml.
Envase conteniendo 10 jeringas prellenadas descartable 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.

portado 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

Laboratorios: Calle 606 Dr. Dessy 351 (B1867DWE) Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dra. Anabela Marisa Martínez – Farmacéutica

Ultima revision noviembre 2014

mg.
m/

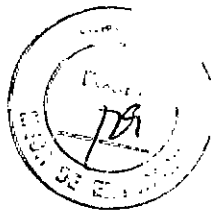
SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

2364



PROYECTO DE ROTULO

NILGRIP®

VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA (SPLIT VIRION)

Temporada 2015

Suspensión para inyección subcutánea profunda o intramuscular
1 jeringa prellenada de 0,5 ml.

NO USAR EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

Industria Australiana

Venta bajo receta

FÓRMULA

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

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hemaglutinina A/California/7/2009 (H1N1) - cepa análoga A/California/7/2009 (NYMC X-181) | -15 µg |
| Hemaglutinina A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) - cepa análoga A/South Australia/55/2015 (IVR-175) | -15 µg |
| Hemaglutinina B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga B/Phuket/3073/2013 | -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.

Suspensión para inyección subcutánea profunda o intramuscular

Usar en un paciente una sola vez. No contiene preservativos antimicrobianos. No usar si falta la película protectora o está dañada.

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 ≤ 3 ng, Sulfato de Polimixina B ≤ 0,5 ng y β-propiolactona ≤ 0,4 ng.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer atentamente el prospecto adjunto.

CONTENIDO

Contiene 1 jeringa prellenada de 0,5 ml.

VENCIMIENTO

(va fecha)

LOTE

(va fecha)

Conservar en la heladera entre 2° y 8°C, dentro de su estuche original.

NO CONGELAR. Proteger de la luz. Agitar vigorosamente antes de su uso.

Esta vacuna es preparada por crecimiento viral en embriones de pollo y no debe administrarse NILGRIP a individuos con hipersensibilidad (alergia) o reacciones anafilácticas a los huevos, Neomicina, Sulfato de Polimixina B o cualquier otro componente de la vacuna.

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA

MV
Pg.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

2364



PROYECTO DE ROTULO

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

Laboratorios: Calle 606 Dr. Dessy 351 (B1867DWE) Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dra. Anabela Marisa Martínez – Farmacéutica

Ultima revision Noviembre 2014

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO


FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA

MV RA