



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 2471

BUENOS AIRES, 08 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001483-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BUSTRIX / VACUNA COMBINADA CONTRA LA DIFTERIA, EL TETANO Y PERTUSIS ACELULAR, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 49.314.

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2471**

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 140 y 141 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 BUSTRIX / VACUNA COMBINADA CONTRA LA DIFTERIA, EL TETANO Y PERTUSIS ACELULAR, aprobada por Certificado N° 49.314 y Disposición N° 7910/00, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., cuyos textos constan de fojas 10 a 16, 17 a 23 y 24 a 30.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2471

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 N° 49.314 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

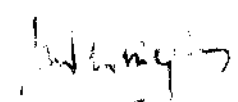
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001483-11-1

DISPOSICION N°

js

2471


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





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 N° **2471** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.314 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BUSTRIX / VACUNA COMBINADA CONTRA LA DIFTERIA, EL TETANO Y PERTUSIS ACELULAR, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7910/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003674-00-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2662/07.-	Prospectos de fs. 10 a 16, 17 a 23 y 24 a 30, corresponde desglosar de fs. 10 a 16.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.314 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**08 ABR. 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-001483-11-1

DISPOSICIÓN N°

js

2471

W. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2471

PROYECTO DE PROSPECTO

BUSTRIX®
VACUNA COMBINADA CONTRA DIFTERIA, TÉTANOS Y PERTUSIS ACELULAR

Suspensión Inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Belga

COMPOSICIÓN:

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada monodosis de la vacuna **Bustrix®** (dTpa) contiene: No menos de 2 U.I. de toxoide diftérico (TD); No menos de 20 U.I. de toxoide tetánico (TT); Toxoide pertusis (TP) 8 µg; Hemaglutinina filamentosa (FHA) 8 µg; Pertactina (Proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 2,5 µg; Aluminio (como hidróxido de aluminio) 0,3 mg; Aluminio (como fosfato de aluminio) 0,2 mg; Cloruro de sodio 4,5 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna combinada contra difteria, tétanos y pertusis. (Código ATC J07AJ52).

INDICACIONES:

Bustrix® está indicada para la vacunación de refuerzo contra difteria, tétanos y pertusis en individuos mayores de cuatro años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

En la siguiente tabla se presentan los resultados de la respuesta inmune a los componentes difteria, tétanos y pertusis acelular. Aproximadamente un mes después de la vacunación de refuerzo con **Bustrix®**, se observaron las siguientes tasas de seroprotección/seropositividad:

Antígeno	Seroprotección/ Seropositividad	Adultos y adolescentes desde 10 años de edad en adelante, al menos 1.690 sujetos (% vacunados)	Niños de 4 a 9 años de edad, al menos 415 sujetos (% vacunados)
Difteria	≥0,1 UI/ml*	97,2%	99,8%
Tétanos	≥0,1 UI/ml*	99,0%	100,0%
Pertusis:			
- Toxoide pertusis	≥5 U.EI./ml	97,8%	99,0%
- Hemaglutinina filamentosa	≥5 U.EI./ml	99,9%	100,0%
- Pertactina	≥5 U.EI./ml	99,4%	99,8%

*corte aceptado como indicador de protección.

Los resultados de los estudios comparativos con vacunas dT comerciales indican que el grado y la duración de la protección no son diferentes de los obtenidos con estas vacunas.

Eficacia protectora de pertusis:

Actualmente no existe correlación respecto a la protección definida para pertusis; no obstante, la eficacia protectora de la vacuna DTPa (INFANRIX®) contra pertusis típica definida por la OMS (>21


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

días de tos paroxística con confirmación del laboratorio) quedó demostrada en los siguientes estudios de tres dosis primarias:

- Un estudio prospectivo ciego de contactos en hogares realizado en Alemania (programa de 3, 4, 5 meses). Los datos recogidos en los contactos secundarios en hogares en los que había un caso índice con pertusis típica indican que la eficacia protectora de la vacuna era de un 88,7%. La protección contra la enfermedad leve confirmada por laboratorio, definida como 14 o más días de tos de cualquier tipo, fue de un 73% y de un 67% cuando se definió como 7 o más días de tos de cualquier tipo.
- Un estudio de eficacia subvencionado por el NIH (Instituto Nacional de Salud de los E.E.U.U.) realizado en Italia (programa de 2, 4, 6 meses). Se observó que la eficacia de la vacuna era de un 84%. Cuando la definición de pertusis se amplió de forma que incluyera casos clínicos más leves con respecto al tipo y duración de la tos, se calculó que la eficacia de INFANRIX® era de un 71% contra >7 días de cualquier tipo de tos y de un 73% contra >14 días de cualquier tipo de tos.

Los vacunados a los que se les administró **Bustrix**® (dTpa) obtuvieron títulos de anticuerpos anti-pertusis superiores a los del estudio de contactos en hogares de Alemania, donde la eficacia protectora fue de un 88,7%.

Luego de 5 a 6 años de la vacunación con **Bustrix**®, al menos 94% de los niños de 4 años de edad en adelante fueron seroprotegidos o seropositivos contra todos los componentes de la vacuna, excepto para el componente toxoide pertusis (52% de los sujetos fueron seropositivos contra el toxoide pertusis).

Diez años luego de la vacunación con **Bustrix**®, al menos 86% de los adultos fueron seroprotegidos o seropositivos contra todos los componentes de la vacuna.

En adolescentes, el porcentaje de sujetos quienes fueron seroprotegidos o seropositivos fue al menos 82% contra todos los componentes de la vacuna, excepto para el componente toxoide pertusis (61% de los sujetos fueron seropositivos contra el toxoide pertusis).

La inmunogenicidad de **Bustrix**®, administrada 10 años después de una dosis previa de refuerzo con vacunas conteniendo antígeno diftérico reducido, tétanos y pertusis acelular ha sido evaluada. Un mes post-vacunación, >99% de los sujetos fueron seroprotegidos contra difteria y tétanos y seropositivos contra pertusis.

En sujetos ≥40 años de edad que no han recibido ninguna vacuna conteniendo difteria o tétanos en los pasados 20 años (incluyendo aquellos quienes nunca han sido vacunados o quienes el estado vacunal es desconocido), una dosis de **Bustrix**® induce una respuesta de anticuerpos contra pertusis y protección contra tétanos y difteria en la mayoría de los casos. Dos dosis adicionales de vacuna conteniendo difteria y tétanos maximizaron la respuesta vacunal contra difteria y tétanos cuando se administró uno a seis meses luego de la primera dosis.

Propiedades Farmacocinéticas

No se requiere una evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para humanos basado en estudios convencionales de seguridad y toxicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Bustrix® puede administrarse para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos para adultos, cuando se quiera una dosis de refuerzo contra pertusis.

La vacunación repetida contra difteria, tétanos y pertusis debe realizarse a intervalos según las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Bustrix® puede ser usada en el manejo de heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria de vacuna con toxoide

tetánico. Inmunoglobulina anti tétanos debe administrarse concomitantemente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Bustrix® debe administrarse intramuscularmente, preferentemente en la región del deltoides (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES:

Bustrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna (Ver **COMPOSICIÓN**) ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas contra difteria, tétanos o pertusis.

Bustrix® está contraindicado en sujetos que hayan padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente pertusis. En estos casos se debe discontinuar la vacunación contra pertusis y el curso de vacunación debe continuarse con vacunas contra difteria y tétanos.

Bustrix® no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra difteria y/o tétanos (para convulsiones o episodios hipotónicos-hiporreactivos, ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Como con otras vacunas, la administración de **Bustrix®** debe posponerse en sujetos que sufran enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección no es una contraindicación.

Es una buena práctica que la vacuna esté precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente con respecto a una vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) y por un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurren en relación temporal a la administración de **Bustrix®**, se deberá considerar cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente pertusis:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable.
- Estado de colapso o shock (episodio hipotónico con menor respuesta a estímulos) durante las 48 horas posteriores.
- Llanto persistente e inconsolable de duración ≥ 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación.
- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con trastornos neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es mejor diferir la vacunación con pertusis [Pa(aceular) o Pw(célula entera)] hasta que la condición sea corregida o estabilizada. Sin embargo, la decisión de vacunar con pertusis debe realizarse en forma individualizada después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios.

Al igual que con otras vacunas inyectables, se debe tener inmediatamente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas ocurridas posteriormente a la administración de la vacuna.

Bustrix® debe administrarse con prudencia en sujetos que padezcan trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, ya que estos sujetos pueden presentar hemorragia después de la administración intramuscular. El lugar de la administración debe presionarse firmemente (sin frotarlo) durante al menos dos minutos.

Un antecedente de convulsiones febriles, una historia familiar de convulsiones y una historia familiar de un evento adverso después de la vacunación con DTPw no constituye una contraindicación.

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra difteria, tétanos y pertusis. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o similares al estado de shock (episodios hipotónicos-hiporreactivos) y convulsiones dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas DTPa.

Bustrix® no debe administrarse por vía intravenosa en ninguna circunstancia.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

INCOMPATIBILIDADES:

Bustrix® no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo

Como con todas las vacunas inactivadas, no se esperan daños al feto. No obstante, no se dispone de datos adecuados sobre el uso en humanos de esta vacuna con componente de pertusis durante el embarazo. Por lo tanto, durante el embarazo, sólo debe emplearse **Bustrix®** cuando sea claramente necesario, y cuando los potenciales beneficios pesen más que los posibles riesgos para el feto. Cuando se quiera protección contra el tétanos, deberá considerarse la posibilidad de una vacuna contra tétanos o una vacuna combinada contra difteria y tétanos autorizadas.

Lactancia

La seguridad de **Bustrix®** cuando es administrada a mujeres en periodo de lactancia no ha sido evaluada.

Se desconoce si **Bustrix®** se excreta en leche humana.

Bustrix® sólo debe emplearse durante la lactancia cuando el posible beneficio supere el potencial riesgo.

INTERACCIONES:

Es improbable que el uso simultáneo con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, **Bustrix®** puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o con inmunoglobulina.

Si **Bustrix®** se administrará al mismo tiempo que otras vacunas inyectables o inmunoglobulina, los productos deben siempre ser administrados en diferentes sitios.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna contra tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo contra tétanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y emplear maquinarias:

Es improbable que la vacuna tenga efectos sobre la capacidad para conducir y emplear máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos de Estudios Clínicos

El perfil de seguridad detallado a continuación está basado en datos de estudios clínicos donde **Bustrix®** fue administrada a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1.931 adultos, adolescentes y niños (mayores a 10 años de edad).

Las reacciones adversas informadas se listan de acuerdo a la siguiente frecuencia:

Muy comunes $\geq 1/10$

Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco comunes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raramente $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

Muy raramente <1/10.000

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Infecciones del tracto respiratorio superior.

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Comunes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes: Irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Somnolencia.

Comunes: Cefaleas.

Poco comunes: Alteración de la atención.

Trastornos oculares

Poco comunes: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Diarrea, vómitos, desórdenes gastrointestinales.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco comunes: Rash.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga.

Comunes: Fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluyendo fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$).

Poco comunes: Otras reacciones del sitio de inyección (como induración), dolor.

Adultos, adolescentes y niños desde 10 años de edad en adelante

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Infección del tracto respiratorio superior, faringitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco comunes: Linfadenopatía.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Cefaleas.

Comunes: Mareos.

Pocos comunes: Síncope.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco comunes: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Náuseas, desórdenes gastrointestinales.

Poco comunes: Diarrea, vómitos.



2471



Todo producto no utilizado o material de desecho debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

PRESENTACIÓN:

Bustrix[®] se presenta como suspensión inyectable monodosis de 0,5 ml en una jeringa prellenada de 1 ml. Es una suspensión blanca turbia. Su almacenamiento puede hacer que se forme un depósito blanco y un sobrenadante transparente.

Los envases están fabricados con vidrio neutro tipo I, que cumple los Requisitos de la Farmacopea Europea.

CONSERVACIÓN:

Bustrix[®] debe conservarse entre +2°C - +8°C. No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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° 49.314.

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

GDS05-IP105 / GDS06-IP106

Fecha de la última revisión: .../.../.... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado