

En el seguimiento a más largo plazo en mujeres de 16 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años, los individuos que fueron seronegativos para VPH 6, 11, 16 y 18 en el cLIA al final del ensayo estaban aún protegidos frente a la enfermedad clínica.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en mujeres vacunadas que eran seropositivas al/ los tipo(s) relevante(s) del HPV antes de la vacunación. Además, un subgrupo de mujeres vacunadas que recibieron una dosis de prueba de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs anti-HPV observadas 1 mes después de la dosis 3.

Datos preclínicos sobre seguridad


Los estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetida y tolerancia local no revelaron ningún riesgo especial en humanos.

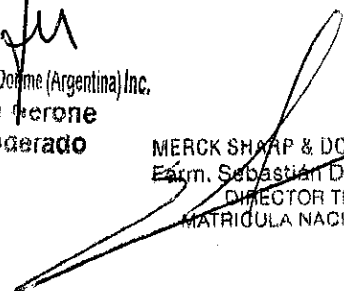
La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** indujo respuestas de anticuerpos específicos frente a HPV tipos 6, 11, 16, y 18 en ratas preñadas, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos de HPV fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, comportamiento, función reproductiva o fertilidad de las crías.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD**, administrada a ratas macho a la dosis humana completa (120 microgramos de proteína total), no tuvo efectos sobre el comportamiento reproductivo incluyendo fertilidad, recuento de esperma y motilidad del esperma y no se produjeron cambios macroscópicos o histomorfológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

INDICACIONES:


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Ferone
ApoDERado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Enm. Sebastián Darlo Goldent
DIRECTOR TECNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

- La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

- Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH);
- Verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

- La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** es una vacuna indicada en niñas, niños, mujeres y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH
- Neoplasia intraepitelial anal (AINLo) grados 1, 2 y 3.

Ver **Descripción y Farmacología Clínica** para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Limitaciones de VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD: Uso y Efectividad

- Quienes reciben la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no deben interrumpir las evaluaciones del cáncer anal si fue recomendado por un profesional de la salud..
- El uso de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no está destinado al tratamiento de lesiones genitales externas activas, cánceres cervical, vulvar, vaginal y anal, CIN, VIN, VaIN o AIN

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Herone
Apooderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goldentou
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

- No todos los cánceres vulvares, vaginales y anales son causados por el VPH y la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** sólo protege contra aquellos cánceres vulvares, vaginales y anales causados por los VPH 16 y 18..

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis separadas de 0,5 mL administradas de acuerdo al siguiente esquema: 0, 2, 6 meses.

Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** completen el régimen de vacunación de 3 dosis con la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

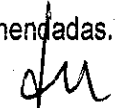
Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en niños/niñas menores de 9 años de edad. No hay datos disponibles (ver Descripción y Farmacología Clínica).

Forma de administración:

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no debe ser inyectada intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea e intradérmica, y por lo tanto no están recomendadas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

La vacuna debe administrarse como es suministrada; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa de vacuna recomendada.

Agitar bien antes de usar. Es necesaria una agitación vigorosa inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en cuanto a partículas y decoloración antes de la administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración. Todo producto no usado o desecho debe ser eliminado en concordancia con los requerimientos locales.

Utilización del Vial de dosis única:

Extraer la dosis de 0,5 mL de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos, ni detergentes. Una vez que se ha perforado el vial de dosis única, la vacuna extraída debe utilizarse inmediatamente, y el vial debe ser desechado.

Utilización de la jeringa prellenada

Agitar bien antes de usar. Fije la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa conforme al protocolo estándar. Si el envase contiene 2 agujas de diferente longitud, elija la más apropiada para asegurar una administración IM en función de la talla y peso del individuo.

Eliminación

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases debe realizarse en cumplimiento con la normativa local vigente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no deben recibir más dosis de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD.**

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

La administración de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre de pocos grados no es una contraindicación para la inmunización.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

La decisión de vacunar a un individuo debería tener en cuenta su riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Podrían suceder síncope (desmayos) con cualquier vacunación, en especial en adolescentes y adultos jóvenes. Han ocurrido casos de Síncopa, a veces asociado con caídas y/o movimientos tónico-clónicos, luego de la vacunación con la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** (ver Reacciones Adversas). Por lo tanto, los sujetos vacunados deberían ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos luego de la administración de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD**.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** sólo protegerá frente a las enfermedades que sean causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV, y hasta cierto punto, contra enfermedades causadas por ciertos tipos de HPV relacionados. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** está indicado únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, lesiones displásicas cervicales, vulvares y vaginales de alto grado o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el HPV ya preexistentes.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Cuando se utilice la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en mujeres adultas se debe tener en consideración la variabilidad en la prevalencia de los tipos del VPH en las diferentes zonas geográficas.

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario de cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no proporcionará protección contra todos los tipos de HPV, o frente a infecciones por HPV ya existentes, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

No hay datos sobre el uso de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en individuos inmunocomprometidos. Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) u otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede aparecer hemorragia después de una administración intramuscular en estos individuos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berone
Apuerado

Actualmente se desconoce la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante los 4,5 años posteriores a la finalización del esquema de 3 dosis. Están en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para respaldar la intercambiabilidad de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** con otras vacunas de HPV.

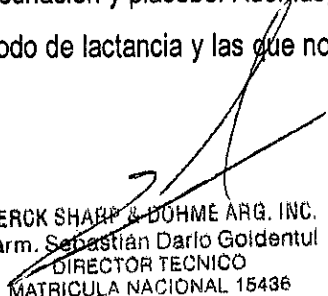
Embarazo


No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna= 1.894 frente a placebo = 1.925) informaron de al menos 1 embarazo. No hubo diferencias significativas en el tipo de anomalías o la proporción de embarazos con consecuencias adversas en los pacientes tratados con la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** y placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazos expuestos) no indicaron toxicidad malformativa ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** durante el embarazo. La vacunación, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

Lactancia

En mujeres en período de lactancia que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** o placebo durante los ensayos clínicos, la tasa de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables en los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna.


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Perone
Apoderado

Por lo tanto, la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductora (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se han observado en ratas efectos sobre la fertilidad masculina (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones Medicamentosas

En todos los ensayos clínicos, fueron excluidos los individuos que habían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 6 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

La administración concomitante de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** (pero, para vacunas inyectadas, en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del HPV. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/mL) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-Hepatitis B se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** puede administrarse de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha ob-

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Ju
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

servado una tendencia a GMTs anti-VPV más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que una vacuna combinada de dTap-IPV se administró concomitantemente con la primera dosis de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

No se ha estudiado la administración concomitante de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** con otras vacunas diferentes a las anteriores.

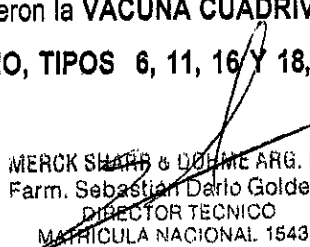
Uso con anticonceptivos hormonales

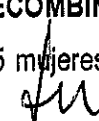
Durante los ensayos clínicos, el 57,5% de las mujeres de 16 a 26 años y el 31,2% de las mujeres de 24 a 45 años que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** utilizaban anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD**.

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se les administró a los sujetos la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (6 estudios) o en un subconjunto predefinido (un estudio) de la población en estudio vigilada mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** o placebo. De los individuos monitorizados mediante VRC, 10.088 recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

3.093 hombres de 9 a 26 años de edad en el momento del reclutamiento) y 7.995 recibieron placebo (5.692 mujeres y 2.303 hombres).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (77,1% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier cita de vacunación) y dolor de cabeza (16,6% de los vacunados). Estas reacciones adversas fueron normalmente de intensidad leve o moderada.

B. Resumen tabulado de reacciones adversas

Ensayos clínicos

La Tabla 8 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención:

[Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Muy Raras ($<1/10.000$)]

Experiencia post-comercialización

La Tabla 8 también incluye acontecimientos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso tras la comercialización de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** por todo el mundo. Debido a que estos acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia "no conocida" a estos acontecimientos adversos.

*Tabla 8: Acontecimientos adversos tras la administración de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en los ensayos clínicos y en el seguimiento post-comercialización*

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nozime
Asegurado

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	No conocida	Celulitis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	No conocida	Mareo ¹ , Síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en la extremidad
	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

* Acontecimientos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
¹ Durante los ensayos clínicos, se observó mareo como una reacción adversa frecuente en mujeres. En hombres, no se observó mareo con una frecuencia mayor en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: pirexia.

Muy frecuentes: En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón.

Frecuentes: En el lugar de inyección: hemorragia, prurito.

Además, en los ensayos clínicos, las reacciones adversas consideradas por el investigador del estudio como relacionadas con la vacuna o el placebo, fueron observadas a frecuencias inferiores al 1%:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA
 Farm. Sebastián Doria Goldentur
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

[Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Verone
 Apoderado

Se notificaron nueve casos (0,06%) de urticaria en el grupo de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** y se observaron 20 casos (0,15%) en el grupo placebo que contenía adyuvante.

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier afección médica nueva durante el seguimiento. Entre los 15.706 individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** y los 13.617 individuos que recibieron placebo, hubo 39 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** y 15 en el grupo placebo.


En un ensayo clínico con 843 chicos y chicas adolescentes sanos de 11-17 años se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), se notificaron más casos de hinchazón en el lugar de inyección y dolor de cabeza. Las diferencias observadas fueron inferiores al 10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada.

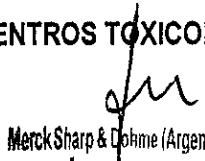
SOBREDOSIFICACIÓN:

Se ha reportado la administración de dosis de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** mayores a las recomendadas.

En general, el perfil de reacciones adversas informado con la sobredosis resultó comparable al de las dosis únicas recomendadas de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD**.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 1, 5, 10 ó 20 viales monodosis.

Estuches conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Importado y Comercializado en Argentina por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires.

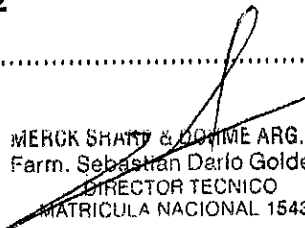
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

GRD-ACT-EUSPC 012012

Última Revisión ANMAT:


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

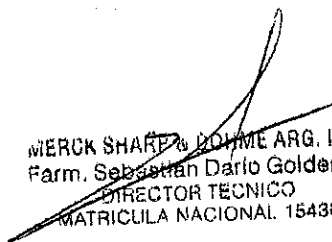

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

Sumneytown Pike.

West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486.


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Perone
Apoderado

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

DIVISION OF MERCK & CO INC., WEST POINT, PENNSYLVANIA

RELEASE PROTOCOL

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine, Final Container

GARDASIL® Vial

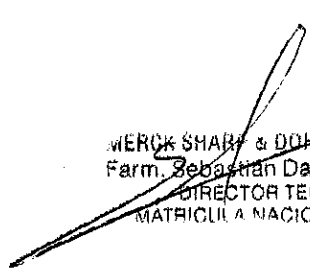
Lot Numbers

Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 6	2097239
Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 11	2098863
	2099152
Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 16	2097242
	2097783
Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 18	2106117
Quadravalent Final Formulated Bulk	2113042
Fill	0654490
Finish	0638F

ARGENTINA

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above.

West Point Product Release
Vaccine and Sterile Quality Operations


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

DIVISION OF MERCK & CO., INC. WEST POINT, PENNSYLVANIA

TO WHOM IT MAY CONCERN:

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

GARDASIL®

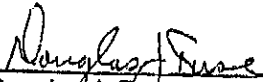
Product No. 04045 (Vial)

The following lot of GARDASIL® has been tested in the Biological Quality Control Laboratories of Merck Sharp & Dohme and found to be satisfactory:

	<u>Bulk No.</u>	<u>Fill No.</u>	<u>Finish</u>	<u>Date of Manufacture</u>	<u>Total Vials Manufactured</u>
Type 6	2097239	0654490	0638F	13-FEB-06	173,303
Type 11	2098863				
	2099152				
Type 16	2097242				
	2097783				
Type 18	2106117				


The lot has compiled with the standards of the Center for Biologics Evaluation and Research and was released by them.

A copy of the official Center for Biologics Evaluation and Research release together with a copy of the Merck Sharp & Dohme release protocol listing the results of tests are attached for your information.


 Douglas J. Furse
 Senior Release Coordinator

West Point Product Release
 Vaccine and Sterile Quality Operations

15 August 2006
 Date


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

MSD MERCK SHARP & DOHME
DIVISION OF MERCK & CO. INC. WEST POINT PA 19380 U.S.A.

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
FINAL CONTAINER PROTOCOL
ADDENDUM

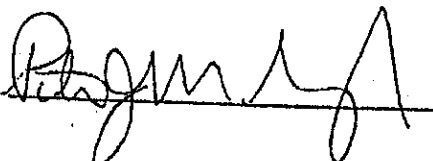
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

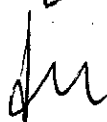
Lot Number : 0654490/0638F

Manufacturing Date: 13-FEB-2006

TEST	SPECIFICATION	RESULT
Form:	Liquid	Conforms
Color :	White due to alum suspension	Conforms
Appearance :	Cloudy	Conforms

TEST	DATE OF TEST	RESULT	SPECIFICATION
Total IVRP	02/22/06	274 Units/mL	≤ 500 Units/mL
Volume of Fill	2/17/06	Conforms	Conforms
Completeness of Adsorption			
Type 6	3/1/06	99%	≥ 90%
Type 11	3/8/06	> 99%	≥ 90%
Type 16	2/22/06	> 99%	≥ 90%
Type 18	3/1/06	> 99%	≥ 90%

Signature  Date 20 July 2006


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

cc:125126-0/0002/FC
Lot No 0654490

Merck & Co, Inc.
West Point, PA 19486-0004, U.S.A.

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

X	For Release
	For Surveillance
	For Licensing Action
	Corrected Protocol

Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 6 Lot No. 2097239
 Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11 Lot No. 2098863, 2099152
 Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16 Lot No. 2097242, 2097783
 Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 18 Lot No. 2106177

Diluted to Yield

QUADRIVALENT FINAL BULK LOT NO. 2113042

Date of Manufacture: 27-JAN-2006
Total Volume: 162.1 kg

STERILITY TEST

Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
02	08	06	Thioglycollate @ 30-35°C	02	22	06	No Growth	No Growth
02	08	06	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	02	22	06	No Growth	No Growth

FINAL CONTAINER VACCINE LOT NO. 0654490

Date of Fill: 13-FEB-2006

Number of Containers Filled: 173,774 vials

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
pH	pH. Meter	02/21/06	6.2	5.7 - 6.7
Aluminum	Spectrophotometric	06/15/06	0.44 mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	02/22/06	Conforms	Conforms
IVRP Type 6	Enzyme Immunoassay	03/01/06	37 Units/mL	≥ 27 Units/mL
IVRP Type 11	Enzyme Immunoassay	02/27/06	102 Units/mL	≥ 52 Units/mL
IVRP Type 16	Enzyme Immunoassay	02/22/06	98 Units/mL	≥ 52 Units/mL
IVRP Type 18	Enzyme Immunoassay	03/01/06	37 Units/mL	≥ 21 Units/mL
Sterility	Membrane Filtration	03/08/06	No Growth	No Growth
Endotoxin (iAL)	Kinetic Turbidimetric	02/16/06	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL

JM
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

[Signature]
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentu
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

cc:125126-0/0002/FC
Lot No 0654490

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

LIMULUS AMEBOCYTE LYSATE TEST FOR FILLED CONTAINER
KINETIC TURBIDIMETRIC METHOD

Test Date 02/16/06 Lysate Mfg. Name ENDOSAFE
Lysate Lot No. VI952L

STANDARD CURVE INFORMATION

Endotoxin Lot No. EM52452 Archived Std. Curve Used? NO
Endotoxin Mfg./Supplier ENDOSAFE Product Std. Curve Used? NO
Std Run Date 02/16/06 Std. Run Time 1.0 hr

STANDARD CURVE RANGE

CONCENTRATION (EU)	OPTICAL DENSITY (OD)	MEAN	SD
1 0.050	2029.3		0.380
2 0.125	1541.8		1.700
3 0.500	1053.9		2.540
4 2.000	785.1		1.990
5 5.000	652.9		1.740
COEFFICIENT CORRELATION(r)		-0.997	SLOPE
			-0.246

PRODUCT TEST SUMMARY

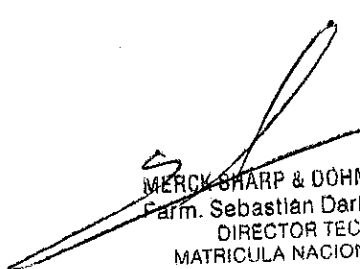
MVD 200

AVG RESULTS (EU/mL)	SD	RECOVERY (%)	CV%	% RECOVERY
BEGINNING < 5	100	> 3599.0	0	89
MIDDLE < 5	100	3376.5	4	87
END < 5	100	> 3599.0	0	62

AVERAGE RESULTS (EU/mL): < 5

Specifications: ≤10 EU/mL


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Carm. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

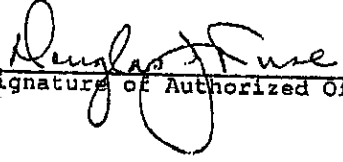
cc:125126-0/0002/FC
Lot No. 0654490

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

STERILITY TEST
21 CFR 610.12

Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
03	08	06	Thioglycollate @ 30-35°C	03	22	06	No Growth	No Growth
03	08	06	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	03	22	06	No Growth	No Growth

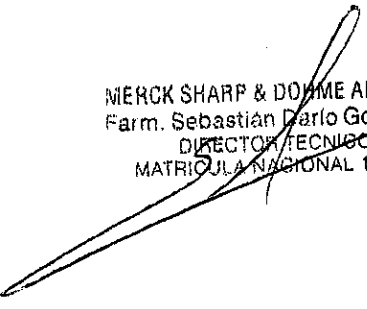


 Signature of Authorized Official

23 June 2006

 Date


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Nerone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Darlo Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

MSD MERCK SHARP & DOHME
DIVISION OF MERCK & CO., INC. WEST POINT PA 19384 U.S.A.

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
FINAL CONTAINER PROTOCOL

ADDENDUM

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine

Product Name: GARDASIL®

Lot Number: 0654490/0638F

General Safety Test: 21 CFR 610.23

Guinea Pig

Route of Inoculation: Intraperitoneal

ON TEST DATE			AMOUNT INOCULATED	WEIGHT (gm)		OFF TEST DATE			RESULT
MONTH	DAY	YEAR		INITIAL	FINAL	MONTH	DAY	YEAR	
03	06	06	5.0 mL	286	367	03	13	06	PASS
03	06	06	5.0 mL	266	312	03	13	06	PASS

Mouse

Route of Inoculation: Intraperitoneal

ON TEST DATE			AMOUNT INOCULATED	WEIGHT (gm)		OFF TEST DATE			RESULT
MONTH	DAY	YEAR		INITIAL	FINAL	MONTH	DAY	YEAR	
03	06	06	0.5 mL	19.6	25.5	03	13	06	PASS
03	06	06	0.5 mL	19.7	26.9	03	13	06	PASS
03	06	06	0.5 mL	20.1	25.6	03	13	06	PASS
03	06	06	0.5 mL	21.0	27.3	03	13	06	PASS
03	06	06	0.5 mL	20.5	26.1	03	13	06	PASS

Signature *Douglas J. Fine* Date 19 July 2006

Ju
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Merone
Apoderado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darlo Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

July 13, 2006

Merck & Co., Inc.
P.O. Box 4
Sunneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486

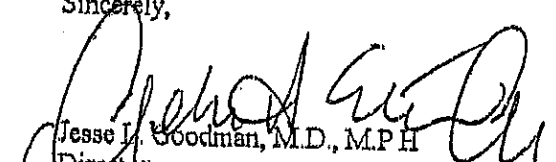
Report on action taken on product submitted:

Released


Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

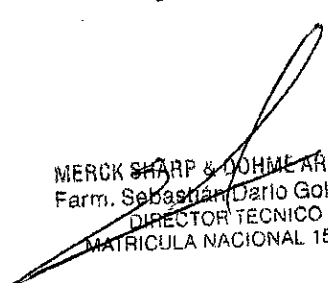
Lot No(s):
0654672
0654702
0654490

Sincerely,


Jesse L. Goodman, M.D., MPH
Director
Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /FC


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fam. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

293

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

DIVISION OF MERCK & CO., INC. WEST POINT, PENNSYLVANIA 19486

RELEASE PROTOCOL


Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 6

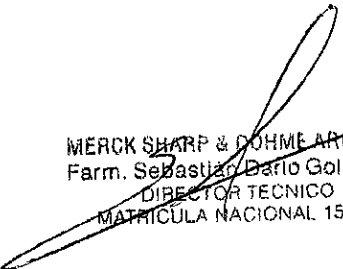
Lot No. 2097239

Canada

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above.

West Point Product Release
Vaccine and Sterile Quality Operations


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose ...
Adoerac


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

cc: 125126-0/0002/B
Lot No 2097239

Merck & Co., Inc.
West Point, PA 19486-0004, U.S.A.

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 6

X	For Release
	For Surveillance
	For Licensing Action
	Corrected Protocol

PRODUCTION SUMMARY


Source of HPV Antigen: A strain of Saccharomyces cerevisiae, designated as CANADE 3C-5

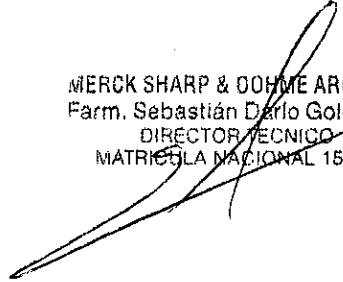
Master Seed Lot No HPV6MS98008
Date of Manufacture: 14-APR-1998

Working Seed Lot No C138714
Date of Manufacture: 21-MAR-2000

Fermentation Lot Numbers Used: 2083945
2081254

Monovalent Bulk Adsorbed Product Lot Number Used: 2097239


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darlo Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

cc: 125126-0/0002/B
Lot No 2097239

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 6

FERMENTATION LOT NO. 2083945
Date of Manufacture: 03-APR-2001

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	04/02/01	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	04/02/01	Conforms	Conforms

FERMENTATION LOT NO. 2081254
Date of Manufacture: 16-DEC-2000

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	12/16/00	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	12/16/00	Conforms	Conforms

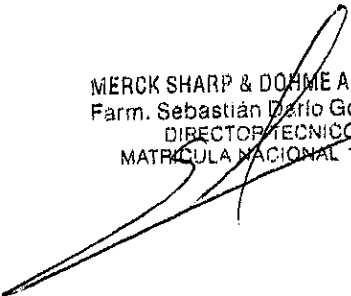
FINAL AQUEOUS PRODUCT LOT NO 2097239
Date of Manufacture: 31-JAN-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Protein Concentration	BCA Assay	01/31/03	1033 mcg/mL	≥ 640 mcg/mL
Purity	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	03/05/03	98%	≥ 95%
Intact Monomer	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	03/05/03	92%	≥ 80%

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO 2097239
Date of Manufacture: 31-JAN-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
IVRP	Enzyme Immunoassay	02/26/03	353 Units/mL	≥ 232 Units/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	03/05/03	Conforms	Conforms
Sterility	Membrane Filtration	03/14/03	No Growth	No Growth
Endotoxin (LAL)	Kinetic Turbidimetric	05/12/03	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL
Aluminum	Spectrophotometric	03/13/03	0.44 mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
pH	pH Meter	03/13/03	6.2	5.7 - 6.7


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

296

cc: 125126-0/0002/B
Lot No. 2097239

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 6

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO 2097239

STERILITY TEST 21 CFR 610.12

Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
03	14	03	Thioglycollate @ 30-35°C	03	28	03	No Growth	No Growth
03	14	03	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	03	28	03	No Growth	No Growth

Daniel J. Rose
Signature of Authorized Official

27 June 2006
Date

J. Verone
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
ApoDERA

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Datto Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

297

July 13, 2006

Merck & Co., Inc.
P O Box 4
Sunneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486

Report on action taken on product submitted:

Released - for Further Manufacturing Use

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

Lot No(s):
2097783
2097242
2098129
2097239

Sincerely,

Jesse L. Goodman, M.D., M.P.H.
Director
Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /B

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DDHME ARG. INC
Fam. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

DIVISION OF MERCK & CO, INC, WEST POINT, PENNSYLVANIA 19486

RELEASE PROTOCOL

Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 11

Lot No. 2098863

Canada

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above

West Point Product Release
Vaccine and Sterile Quality Operations


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Sebastián Mario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

299

cc: 125126-0/0002/B
Lot No 2098863

Merck & Co, Inc
West Point, PA 19486-0004, U.S.A.
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11

X	For Release
	For Surveillance
	For Licensing Action
	Corrected Protocol

PRODUCTION SUMMARY

Source of HPV Antigen: A strain of Saccharomyces cerevisiae, designated as CANADE 3C-5

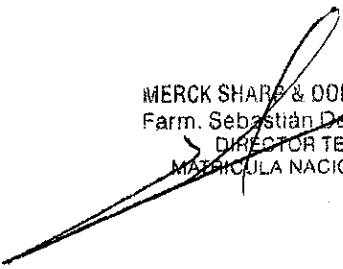
Master Seed Lot No. HPV11MS98025
Date of Manufacture: 12-MAY-1998

Working Seed Lot No C138715
Date of Manufacture: 25-MAR-2000

Fermentation Lot Numbers Used: 2097326

Monovalent Bulk Adsorbed Product Lot Number Used: 2098863


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
ApoDERATO


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

cc: 125126-0/0002/B
Lot No 2098863

Page 2 of 3

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11

FERMENTATION LOT NO 2097326
Date of Manufacture: 06-MAR-2003


Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	03/16/03	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	03/05/03	Conforms	Conforms

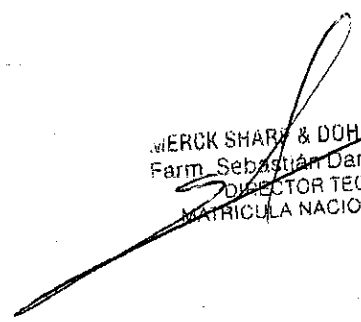
FINAL AQUEOUS PRODUCT LOT NO 2098863
Date of Manufacture: 14-APR-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Protein Concentration	BCA Assay	04/13/03	1040 mcg/mL	≥ 640 mcg/mL
Purity	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	05/27/03	96%	$\geq 95\%$
Intact Monomer	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	05/27/03	93%	$\geq 80\%$

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2098863
Date of Manufacture: 14-APR-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
IVRP	Enzyme Immunoassay	05/07/03	312 Units/mL	≥ 232 Units/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	05/06/03	Conforms	Conforms
Sterility	Membrane Filtration	04/24/03	No Growth	No Growth
Endotoxin (LAL)	Kinetic Turbidimetric	05/13/03	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL
Aluminum	Spectrophotometric	04/25/03	0.42 mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
pH	pH Meter	04/21/03	6.2	5.7 - 6.7


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

