



INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

SILGARD VPH®

VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18

Suspensión inyectable - Vía intramuscular

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene: **Partículas similares a virus de Papiloma Humano (HPV-VLPs): Proteína L1 del HPV 6 20 µg; Proteína L1 del HPV 11 40 µg; Proteína L1 del HPV 16 40 µg; Proteína L1 del HPV 18 20 µg.** Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 225 µg; Cloruro de sodio 9,56 mg; L-histidina 0,78 mg; Polisorbato 80 50 µg; Borato de sodio 35 µg; Agua para inyectables c.s.

No contiene conservantes o antibióticos.

La vacuna se prepara a partir de cultivos de fermentación en células de levadura (*Sacharomyces cerevisiae*, CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) que contienen los genes de la proteína L1 del HPV para cada una de los tipos (6, 11, 16, 18), por tecnología de DNA recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

SILGARD VPH es una vacuna cuadrivalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (HPV).

Según Código ATC – J07BM01 – Vacuna vírica.

DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

SILGARD VPH es una vacuna cuadrivalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Las VLPs no contienen DNA viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El HPV sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que el HPV 16 y el HPV 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales; 80% del adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN 2/3); del 25% de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1); aproximadamente el 70% de la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN 2/3) y vulvar (VIN 2/3) de alto grado relacionados al HPV. El HPV 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y el 10% de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1). La CIN 3 y el AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasivo.

El término "lesiones genitales premalignas" en INDICACIONES TERAPÉUTICAS corresponde a la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN 2/3), neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (VaIN 2/3).

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de SILGARD VPH en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

[Faint stamp and signature]

MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL.
Eduardo Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 16 a 26 años fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por HPV.

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con HPV 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con HPV 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente y enfermedad relacionada con HPV 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con HPV 16 (Protocolo 005).

Los resultados de eficacia fueron presentados para los análisis combinados de protocolos de estudio. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con HPV 16/18 está basada en datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013, y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia está basada en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos estudios fue 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años para el protocolo 005, protocolo 007, protocolo 013 y protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3.6 años. Los resultados de los estudios individuales respaldan los resultados obtenidos de los análisis combinados. SILGARD VPH fue eficaz contra las enfermedades causadas por cada uno de los cuatro tipos de vacuna de HPV. Al final del estudio, a los sujetos enrolados en dos estudios de fase III (protocolo 013 y protocolo 015), se les continuó haciendo seguimiento por hasta 4 años (media 3.7 años).

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

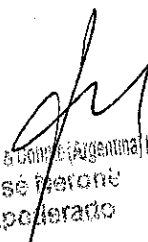
Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del HPV de la vacuna (HPV 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) de HPV relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia fue medida comenzando después de la visita del Mes 7. Globalmente, el 73% de los sujetos fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del HPV en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizados 2 años luego del reclutamiento y al final del estudio (duración media de seguimiento = 3.6 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 1.

En un análisis suplemental, la eficacia de SILGARD VPH fue evaluada contra la CIN 3 y el AIS relacionados al HPV 16/18.

Tabla 1: Análisis de eficacia de SILGARD VPH contra las lesiones cervicales de alto grado en la población PPE


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Ferone
Apoletario


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438



	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia a los 2 años (IC 95%)	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	0	53	100	2**	112	98.2
			(92.9, 100.0)			(93.5, 99.8)
	8487	8460		8493	8464	
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	0	29	100	2**	64	96.9
			(86.5, 100.0)			(88.4, 99.6)
	8487	8460		8493	8464	
AIS relacionado al HPV 16/18	0	6	100	0	7	100
			(14.8, 100.0)			(30.6, 100.0)
	8487	8460		8493	8464	

* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego del mes 7.

** Basado en evidencia virológica, este caso de CIN 3 en un paciente infectado crónicamente con HPV 52 es probable que esté causalmente relacionado al HPV 52. En sólo 1 de 11 muestras, el HPV 16 fue encontrado (en el mes 32.5) y no fue detectado en tejido extraído durante el Procedimiento LEEP (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica). En el segundo caso observado de CIN 3 en una paciente infectada con HPV 51 en el día 1 (en 2 de 9 muestras), el HPV 16 fue detectado en biopsia en el mes 51 (en 1 de 9 muestras) y el HPV 56 fue detectado en 3 de 9 muestras el mes 52 en los tejidos extraídos durante el procedimiento LEEP.

*** A los pacientes se les hizo seguimiento hasta por 4 años (media 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

Al final del estudio y en protocolos combinados

La eficacia de SILGARD VPH contra la CIN 1 relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 95.9% (IC 95%: 91.4, 98.4).

La eficacia de SILGARD VPH contra la CIN (1, 2, 3) o AIS relacionados al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 96.0% (IC 95%: 92.3, 98.2).

La eficacia de SILGARD VPH contra la VIN 2/3 y la VaIN 2/3 relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 100% (IC 95%: 67.2, 100) y 100% (IC 95%: 55.4, 100), respectivamente.

La eficacia de SILGARD VPH contra las verrugas genitales relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 99.0% (IC 95%: 96.2, 99.9).

En el protocolo 012, la eficacia de SILGARD VPH contra la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses (\pm 1 mes) o mayor] relacionada al HPV 16 fue de 98.7% (IC 95%: 95.1, 99.8) y 100% (IC 95%: 93.2, 100.0) para el HPV 18 respectivamente, luego de un seguimiento de hasta 4 años (promedio de 3.6 años). Para la definición a los 12

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
 José Beronzi
 Aprobado

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



meses de infección persistente, la eficacia contra el HPV 16 fue del 100,0% (IC 95%: 93.9, 100.0) y de 100% (IC 95%: 79.9, 100.0) para el HPV 18, respectivamente.

Eficacia en mujeres con evidencia de infección o enfermedad por HPV 6, 11, 16 ó 18, en el Día 1

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del HPV de la vacuna para los cuales las mujeres fueron PCR positivas en el Día 1. Las mujeres que ya estaban infectadas por uno o más de los tipos de HPV de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de HPV de la vacuna.

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debido al HPV 6, 11, 16 ó 18

La población por intención de tratar (ITT) modificada incluía mujeres independientemente de su estado basal de HPV en el día 1, que recibieron al menos una dosis de vacuna y en las cuales el recuento comenzó al mes 1 luego de la dosis 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta la prevalencia de la infección y la enfermedad por HPV en el momento del reclutamiento. Los resultados son resumidos en la tabla 2.

Tabla 2: Eficacia de SILGARD VPH en lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de HPV.

	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia ** a los 2 años (IC 95%)	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	122 9831	201 9896	39,0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS relacionado al HPV 16/18	5 9831	11 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0, 87.3)

* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego de 30 días después del Día 1.

** El porcentaje de eficacia es calculado de los protocolos combinados. La eficacia para el CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18, está basada en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015.

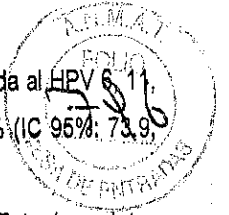
Se le siguió haciendo seguimiento a los pacientes por hasta 4 años (media 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Noron
Aprobado

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

La eficacia contra la VIN 2/3 relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 73.7% (IC 95%: 40.3, 89.4), contra la VaIN 2/3 relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 85.7% (IC 95%: 37.6, 98.4), y contra las verrugas genitales relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 80.3% (IC 95%: 73.9, 85.3) en los protocolos combinados al final del estudio.



En general, el 12% de la población del estudio combinado tuvo un test de Papanicolaou anormal indicativo de CIN en el Día 1. Entre los sujetos con un test de Papanicolaou anormal en el Día 1 que fueron naïve a los tipos relevantes del HPV de la vacuna en el Día 1, la eficacia de la vacuna se mantuvo alta. Entre las mujeres con un test de Papanicolaou anormal en el Día 1 que ya estaban infectadas por los tipos relevantes del HPV de la vacuna en el Día 1, no se observó eficacia de la vacuna.

Protección frente a la carga total de enfermedad cervical por el HPV en mujeres de 16 a 26 años

El impacto de SILGARD VPH contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el HPV (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de HPV) fue evaluado comenzando 30 días después de la primera dosis, en 17599 sujetos reclutados en dos ensayos de eficacia de fase III (protocolos 013 y 015). Entre los sujetos que eran naïve a 14 tipos comunes de HPV y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de SILGARD VPH redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de HPV incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8%) al final del estudio.

En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causado por cualquier tipo de HPV) y de las verrugas genitales, fue mucho menor, con una reducción del 18.4% (IC 95%: 7.0, 28.4) y de 62.5% (IC 95%: 54.0, 69.9), respectivamente, ya que SILGARD VPH no tiene impacto en el curso de infecciones o enfermedades que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de SILGARD VPH sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales, independientemente de los tipos de HPV causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al HPV (naïve a 14 tipos frecuentes de HPV y con un PAP negativo al día 1), SILGARD VPH redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41.9% (IC 95%: 27.7%, 53.5%) al final del estudio. En la población ITT, la reducción correspondiente fue de 23.9% (IC 95%: 15.2, 31.7).

Eficacia de protección cruzada

La eficacia de SILGARD VPH contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al HPV 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17599) luego de un seguimiento medio de 3.7 años (al final del estudio). La eficacia contra las variables de la enfermedad causadas por las combinaciones pre-específicas de los tipos de HPV no incluidos en la vacuna fue medida. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del HPV.

Los análisis primarios fueron realizados en poblaciones tipo específicas que requerían que las mujeres sean negativas al tipo analizado, pero que podrían ser positivas para otros tipos de HPV (96% de la población general). El primer análisis luego de 3 años no alcanzó algún significado estadístico para todas las variables pre-especificadas. Los resultados finales al término del estudio para la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población luego de un seguimiento medio de 3.7 años se muestran en la tabla 3. Para las variables de eficacia compuesta, la eficacia estadísticamente significativa contra la enfermedad fue demostrada contra los tipos de HPV filogenéticamente relacionados al HPV 16 (principalmente HPV 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos de HPV filogenéticamente relacionados al HPV 18 (incluyendo el HPV 45). Para los 10 tipos individuales de HPV, la importancia estadística solamente fue alcanzada por el HPV 31.

Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
José Antonio
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15435



Tabla 3: Resultados para CIN 2/3 o AIS en Sujetos naïve a tipos específicos del HPV± (resultados al término del estudio)

Naïves a ≥ 1 tipo de HPV				
Variable de eficacia compuesta	SILGARD	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	VPH			
	casos	casos		
(HPV 31/45)†	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58)§	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna ‡	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Tipos relacionados a HPV 16 (especies A9)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 ±
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 ±
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 ±
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 ±
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 ±
Tipos relacionados a HPV 18 (especies A7)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 ±
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 ±
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 ±
Especies A5 (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 ±
Especies A6 (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 ±

± Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del HPV.

† La eficacia fue basada en reducciones de CIN 2/3 y AIS relacionadas al HPV 31.

§ La eficacia fue basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionadas al HPV 31, 33, 52 y 58.

‡ Incluye ensayos de identificación con tipos de HPV no incluidos en la vacuna (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59).

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

La eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 24 a 45 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III) que incluyó a un total de 3.817 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

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

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





La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4.0 años.

Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 67% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88.7% (IC 95%: 78.1; 94.8).

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84.7 % (IC 95%: 67.5; 93.7).

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 ó 18

La población de análisis completa (también denominada población ITT) incluyó a mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47.2% (IC 95%: 33.5; 58.2).

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 41,6% (IC 95%: 24,3; 55,2).

Eficacia en mujeres (16 a 45 años) con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivas) que no fue detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativas)

En los análisis post-hoc de individuos que recibieron al menos una dosis de la vacuna con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivos) no detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativos), la eficacia de SILGARD VPH para prevenir enfermedades debido a la recurrencia del mismo tipo del VPH fue del 100% (IC 95%: 62,8; 100,0; 0 casos frente a 12 [n=2.572 del conjunto de estudios en mujeres jóvenes]) frente a CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y verrugas genitales relacionados con VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 26 años. La eficacia fue del 68,2% (IC 95%: 17,9; 89,5; 6 casos frente a 20 [n=832 de los estudios combinados en mujeres jóvenes y adultas]) frente a infección persistente relacionada con VPH 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años.

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

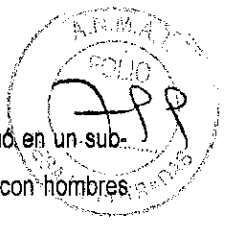
Se evaluó la eficacia frente a las verrugas genitales externas, neoplasia peneana/perineal/perianal intraepitelial (PIN) de grados 1/2/3 e infección persistente relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18.

La eficacia de SILGARD VPH en hombres de 16 a 26 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III (Protocolo 020), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a un total de 4.055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH. La duración media del seguimiento fue de 2,9 años.

Mercor Sharp & Dohme Argentina Inc.
 José Roberto
 22/02/2010

MERCOR SHARP & DOHME ARG. INC
 Firm. Sebastián Darío Goldentou
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436





La eficacia frente a la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal y la infección intra-anal persistente se evaluó en un sub-grupo de 598 hombres (SILGARD VPH= 299; placebo=299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH).

La población HSH tiene un mayor riesgo de infección anal por VPH en comparación con la población general; se espera que el beneficio absoluto de la vacunación en términos de prevención del cáncer anal en la población general sea muy bajo.

La infección por VIH fue un criterio de exclusión (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

Eficacia profiláctica – Enfermedad anal causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH

SILGARD VPH fue eficaz para disminuir la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (NIA) grados 1 (tanto el condiloma como el no acuminado), 2 y 3 relacionados con los tipos 6, 11, 16 y 18 de la vacuna del VPH en aquellos chicos y hombres seronegativos y con una PCR negativa en la línea basal (Tabla 4).

Tabla 4

Análisis de eficacia de SILGARD VPH para la enfermedad anal en la población PPE* de chicos y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH para los tipos de la vacuna del VPH

Criterio de valoración relacionado con los VPH 6, 11, 16 o 18	SILGARD VPH		Control SHAA		% de Eficacia (IC 95%)
	N**	Número de casos	N	Número de casos	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6; 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3; 93,4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100,0 (8,2; 100,0)
No acuminado	194	4	208	11	60,4 (-33,5; 90,8)

* La población PPE consistió en individuos que habían recibido las 3 vacunaciones dentro de 1 año del enrolamiento, no habían tenido desvíos importantes del protocolo del estudio y no estaban infectados (seronegativos y con pcr negativa) con los tipos relevantes del VPH (Tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

**N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del Mes 7

IC = Intervalo de confianza

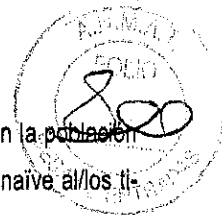
Control SHAA = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

La infección anal por el VPH, la AIN y el cáncer anal no fueron criterios de valoración en los estudios llevados a cabo en mujeres. La similitud de la enfermedad anal relacionada con el VPH en hombres y mujeres respalda la conexión de la indicación de prevención de la AIN y el cáncer anal en las mujeres.

Eficacia en hombres naïve a los tipos relevantes del VPH de la vacuna

Jose Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL
Farm. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436



Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 83% de los hombres (87% de individuos heterosexuales y el 61% de individuos HSH) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer anal.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas al final del ensayo (duración media del seguimiento = 2,4 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 5. La eficacia frente a PIN de grados 1/2/3 no fue demostrada.

Tabla 5: Eficacia de SILGARD VPH frente a las lesiones genitales externas en la población PPE* de hombres de 16 a 26 años de edad

Variable de eficacia	SILGARD VPH		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18					
Lesiones genitales externas	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Verrugas genitales	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Los individuos de la población PPE recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron desviaciones mayores del protocolo y eran naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En los análisis al final del estudio para las lesiones anales en la población HSH (duración media del seguimiento = 2,15 años) el efecto preventivo frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 74,9% (IC 95%: 8,8; 95,4); 3/194 frente a 13/208) y frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 fue del 86,6% (IC 95%: 0,0; 99,7; 1/194 frente a 8/208).

Eficacia en hombres con o sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 ó 18

La población de análisis completa incluyó a hombres independientemente de su estado basal de VPH

13 en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en los cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta población se aproxima a la población general de hombres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

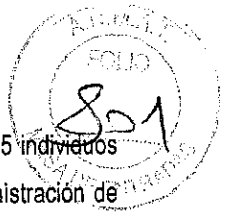
La eficacia de SILGARD VPH frente a las verrugas genitales externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 68,1% (IC 95%: 48,8; 79,3).

La eficacia de SILGARD VPH frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 y AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 en el subestudio HSH fue del 54,2% (IC 95%: 18,0; 75,3; 18/275 frente a 39/276) y del 57,5% (IC 95%: -1,8; 83,9; 8/275 frente a 19/276 casos), respectivamente.

Protección frente a la carga total de enfermedad por VPH en hombres de entre 16 y 26 años

Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
José Neroni
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentun
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 18438



El impacto de SILGARD VPH frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2.545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de SILGARD VPH redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC 95%: 58,0%; 93,0%). En la población de análisis completa (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de LGE fue menor, con una reducción del 59,3% (IC 95%: 40,0; 72,9), ya que SILGARD VPH no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos

El impacto de SILGARD VPH sobre las tasas de biopsia y tratamiento de LGE independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 2.545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH), SILGARD VPH redujo la proporción de hombres que se sometieron a una biopsia en un 54,2% (IC 95%: 28,3; 71,4) y que fueron tratados en un 47,7% (IC 95%: 18,4; 67,1) al final del estudio. En la población FAS la reducción correspondiente fue del 45,7% (IC 95%: 29,0; 58,7) y del 38,1% (IC 95%: 19,4; 52,6).

Inmunogenicidad

Ensayos para Medir la Respuesta Inmune

No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del HPV. La inmunogenicidad de SILGARD VPH fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n=10.723; placebo n=9.409), en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n:3.109; placebo n:2.308) y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (SILGARD VPH n=1.911, placebo n=1.908). Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de la vacuna. Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epítipo neutralizante para cada tipo individual del HPV.

Respuestas inmunes a SILGARD VPH un mes después de la tercera dosis

En los estudios clínicos, en mujeres de 16 a 26 años, en el 99,8%, 99,8%, 99,8% y 99,5% de los individuos que recibieron SILGARD VPH seroconvirtieron anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 y anti-HPV 18 respectivamente, en 1 mes después de la dosis 3. En el ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años, en el 98,4%, 98,1%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron SILGARD VPH se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la administración de la tercera dosis. En el ensayo clínico en hombres de 16 a 26 años, en el 98,9%, 99,2%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron SILGARD VPH se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. SILGARD VPH indujo una media geométrica de los títulos (GMTs) de anti-HPV alta 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados. Tal y como se esperaba, los títulos de anticuerpos observados en mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019) fueron menores que los observados en mujeres de 16 a 26 años. Los niveles anti-HPV en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por HPV (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-HPV (GMTs) en los sujetos vacunados se mantuvieron al nivel o por encima del umbral de seropositividad durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III (ver más adelante el apartado sobre *Persistencia de la Respuesta Inmune de SILGARD VPH en los Ensayos Clínicos*).

Merk Sharp & Dohme Argentina
José Navarro
apoderado

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



Eficacia puente de SILGARD VPH de Mujeres a chicas

Un estudio clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de SILGARD VPH en chicas de 10 a 15 años de edad con la de mujeres de 16 a 23 años de edad. En el grupo de la vacuna, del 99,1 al 100% seroconvirtieron para todos los serotipos de la vacuna 1 mes después de la dosis 3.

La tabla 6 compara las GMTs anti HPV 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicas de 9 a 15 años de edad con los de mujeres de 16 a 26 años de edad.

Tabla 6: Inmunogenicidad puente entre chicas de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en la titulación de anticuerpos medidos con cLIA.

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT - Media geométrica de los títulos en mUM/mL (mMU = mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-HPV en el Mes 7 entre las chicas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-HPV en mujeres de 16 a 26 años de edad para las que la eficacia se estableció en los estudios de fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-HPV en el Mes 7 fueron estadísticamente más altos en los individuos jóvenes menores de 12 años que en los que estaban por encima de esta edad.

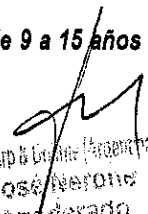
En base a esta inmunogenicidad puente, se deduce la eficacia de SILGARD VPH en chicas de 9 a 15 años de edad.

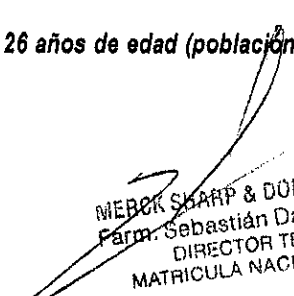
Eficacia puente de SILGARD VPH de hombres a chicos

Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de SILGARD VPH en chicos de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo de la vacuna, entre el 97,4% y el 99,9% seroconvirtieron a todos los serotipos de la vacuna en 1 mes después de la dosis 3.

La Tabla 7 compara las GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicos de 9 a 15 años de edad con las de hombres de 16 a 26 años de edad.

Tabla 7: Inmunogenicidad puente entre chicos de 9 a 15 años de edad y hombres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA


Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Noroni
Aptorizado


WEBER SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



	Chicos de 9 a 15 años		Hombres de 16 a 26 años	
	N	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	884	1.038 (964, 1.117)	1.093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299, 1.481)	1.093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601, 6.549)	1.136	2.403 (2.243, 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249, 1.475)	1.175	403 (375, 433)

GMT- Media geométrica de los títulos en mUM/ml (mUM= mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-VPV en el Mes 7 entre los chicos de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPV en hombres de 16 a 26 años de edad para los que la eficacia se estableció en los estudios de Fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPV en el Mes 7 fueron significativamente más altos en los individuos más jóvenes.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de SILGARD VPV en chicos de 9 a 15 años de edad.

Persistencia de la Respuesta Inmune de SILGARD VPV en los Ensayos Clínicos

El seguimiento más largo de la inmunogenicidad en mujeres de 16 a 26 años se llevó a cabo en el Protocolo 007 donde se observaron picos de las GMT's anti-HPV 6, 11, 16, 18 en el mes 7. Las GMTs disminuyeron durante el Mes 24 y después se estabilizaron hasta al menos el Mes 60. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis.

En los ensayos de Fase III en mujeres de 16 a 26 años, el 90%, 95%, 98% y 60% de los individuos que recibieron SILGARD VPV en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPV 6, 11, 16 y 18, respectivamente, al final del ensayo.

En el ensayo de Fase III en mujeres de 24 a 45 años, después de un seguimiento medio de 4.0 años, el 91.5%, 92.0%, 97.4% y 47.9% de los individuos que recibieron SILGARD VPV en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPV 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2.9 años, el 88.9%, 94.0%, 97.9% y 57.1% de los individuos que recibieron SILGARD VPV en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPV 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

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 VPV 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 SILGARD VPV 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.

Merck Sharp & Dohme Argentina, S.C.
 José Verone
 Gerente

Merck Sharp & Dohme ARG. INT.
 Farm. Sebastián Darío Goldenti
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15496



Datos preclínicos sobre seguridad

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

SILGARD VPH 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.

SILGARD VPH, 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 espermatozoides y motilidad del espermatozoides y no se produjeron cambios macroscópicos o histomorfológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

INDICACIONES

SILGARD VPH 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.

SILGARD VPH 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.

SILGARD VPH debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Limitaciones de SILGARD VPH: Uso y Efectividad

- Quienes reciben SILGARD VPH no deben interrumpir las evaluaciones del cáncer anal si fue recomendado por un profesional de la salud.
- El uso de SILGARD VPH no está destinado al tratamiento de lesiones genitales externas activas, cánceres cervical, vulvar, vaginal y anal, CIN, VIN, VaIN o AIN
- No todos los cánceres vulvares, vaginales y anales son causados por el VPH y SILGARD VPH sólo protege contra aquellos cánceres vulvares, vaginales y anales causados por los VPH 16 y 18.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

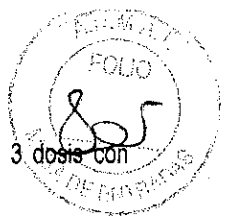
El esquema de vacunación consiste en 3 dosis separadas de 0,5 mL administradas de acuerdo al siguiente esquema: 0, 2, 6 meses.

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 periodo de 1 año.

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

Mercy Sharp & Dohme Argentina, S.A.
José Narváez
Abogado

MERCY SHARP & DOHME ARG. (M)
Farm. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15496



Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de SILGARD VPH completen el régimen de vacunación de 3 dosis con SILGARD VPH (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de SILGARD VPH 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.

SILGARD VPH no debe ser inyectada intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea e intradérmica, y por lo tanto no están recomendadas.

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 acordancia 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 SILGARD VPH no deben recibir más dosis de SILGARD VPH.

La administración de SILGARD VPH 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.

Merck Sharp & Dohme Argentina, Inc.
José Berone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Fabr. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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 Síncope, a veces asociado con caídas y/o movimientos tónico-clónicos, luego de la vacunación con SILGARD VPH (ver Reacciones Adversas). Por lo tanto, los sujetos vacunados deberían ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos luego de la administración de SILGARD VPH.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con SILGARD VPH no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

SILGARD VPH 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.

SILGARD VPH está indicado únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. SILGARD VPH 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.

SILGARD VPH 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 SILGARD VPH 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 SILGARD VPH 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 SILGARD VPH 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.

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 SILGARD VPH con otras vacunas de HPV.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Jose Berone
Asesorado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL
Farm. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15430



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 SILGARD VPH 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 SILGARD VPH administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de SILGARD VPH durante el embarazo. La vacunación, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

Lactancia

En mujeres en periodo de lactancia que recibieron SILGARD VPH 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 periodo de lactancia y las que no estaban en periodo de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, SILGARD VPH puede administrarse a mujeres en periodo 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 SILGARD VPH (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.

SILGARD VPH 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 observado 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 SILGARD VPH (ver REACCIONES ADVERSAS).

Merck Sharp & Dohme Argentina, Inc.
Jose Beronco
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fann. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15439



No se ha estudiado la administración concomitante de SILGARD VPH 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 SILGARD VPH utilizaban anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a SILGARD VPH.

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se les administró a los sujetos SILGARD VPH 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 SILGARD VPH o placebo. De los individuos monitorizados mediante VRC, 10.088 recibieron SILGARD VPH (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y 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 SILGARD VPH 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 ($<1/10.000$)]

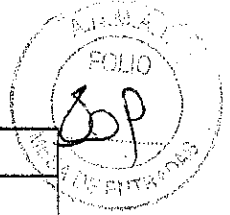
Experiencia post-comercialización

La Tabla 8 también incluye acontecimientos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso tras la comercialización de SILGARD VPH 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 SILGARD VPH en los ensayos clínicos y en el seguimiento post-comercialización

Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
José Berone
Asesorado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 1543P



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.

MERC SHARP & DOHME ARG. INTL.
FARM. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15435

MERC SHARP & DOHME ARG. INTL.
FARM. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15435



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

Se notificaron nueve casos (0,06%) de urticaria en el grupo de SILGARD VPH 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 SILGARD VPH y los 13.617 individuos que recibieron placebo, hubo 39 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo de SILGARD VPH 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 SILGARD VPH 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 SILGARD VPH mayores a las recomendadas.

En general, el perfil de reacciones adversas informado con la sobredosis resultó comparable al de las dosis únicas recomendadas de SILGARD VPH.

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, 0800-444-8694

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 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.353

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.** 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 - Estados Unidos

Importado y comercializado en Argentina por: **Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Director Técnico: Sebastián D. Goldentul, Farmacéutico.

Última Revisión ANMAT:

GRD-ACT-EUSPC 012012

MERCK SHARP & DOHME ARG. IN.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15432

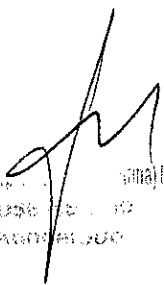


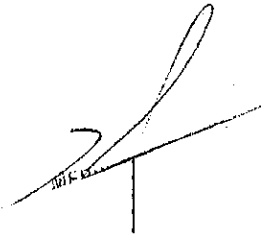
PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE PRIMARIO*

**SILGARD VPH
VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18
Suspensión líquida estéril para inyección intramuscular
0,5 mL**

Vto.:
Lote N°:

*** Mismo rótulo para envases conteniendo 1, 5, 10 ó 20 viales monodosis, y para envases conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.**







PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE SECUNDARIO

SILGARD VPH
VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18
Suspensión líquida estéril para inyección intramuscular
Contenido: 1 vial de vacuna monodosis *
0,5 mL

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

Partículas similares a virus de Papiloma Humano (HPV-VLPs):	
Proteína L1 del HPV 6	20 µg
Proteína L1 del HPV 11	40 µg
Proteína L1 del HPV 16	40 µg
Proteína L1 del HPV 18	20 µg
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg
Cloruro de sodio	9,56 mg
L-histidina	0,78 mg
Polisorbato 80	50 µg
Borato de sodio	35 µg
Agua para inyectables	c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno.

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. Agite bien antes de usar.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Importado y Comercializado en Argentina por: **MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**
Cazadores de Coquimbo 2857. Piso 4to - Munro - Buenos Aires.


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico.

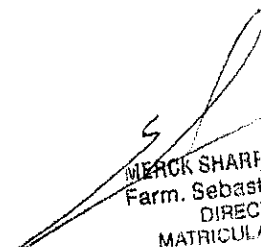
Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Corp., Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486.

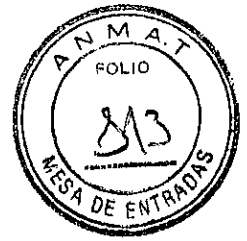
Vto.:

Lote N°:

*** Mismo rótulo para envases conteniendo 5, 10 ó 20 viales monodosis, y para envases conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.**


Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15431



MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.*

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

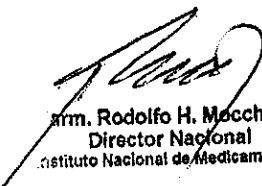
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

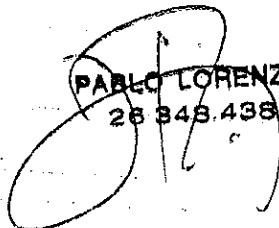
: aportar test de reactividad biológica de fecha reciente, los adjuntados datan de mas de 10 años. Los mismos deben realizarse sobre tapones previo contacto con el producto terminado.


Dr. Rodolfo H. Mocchetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos

Firma y Sello

DIRECCION INAME

23 JUL 2014


PABLO LORENZO
28 848.438

24-7-14



Buenos Aires, agosto de 2014

Señor
Administrador de la Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Dr. Carlos Chiale
S _____ D.

Referencia: Para agregar al Expte. N° 1-47-346-13-4

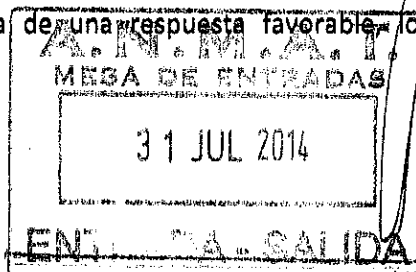
PRODUCTO: Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus de papiloma humano

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), (Legajo N° 6.312), con domicilio real en Cazadores de Coquimbo 2857, 4to piso, Munro, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código B1605AZE, se dirige al Señor Administrador a los efectos de responder al corte de plazo realizado por la Dirección del INAME con fecha 23 de julio de 2014.

A tal fin informamos que la composición del material elastomérico no ha cambiado desde la realización del estudio adjuntado (2002), adicionalmente no ha habido cambios que podrían requerir la realización de un nuevo Test de reactividad, por lo tanto los estudios realizados en el año 2002 son los más recientes y todavía aplicables. Se informa además que los tapones elastoméricos de SILGARD VPH cumplen con los requerimientos de evaluación USP.

Se adjunta Nota emitida por la Dirección del INAME con fecha 23 de julio de 2014.

Sin otro particular, y a la espera de una respuesta favorable, lo saludamos con la mayor deferencia.



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

[Faint signature and stamp]



MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: **MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE**

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: **SUSP ESTERIL [1]**

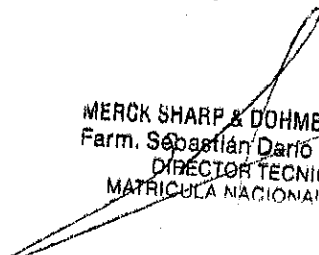
De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

: aportar test de reactividad biológica de fecha reciente, los adjuntados datan de mas de 10 años. Los mismos deben realizarse sobre tapones previo contacto con el producto terminado.

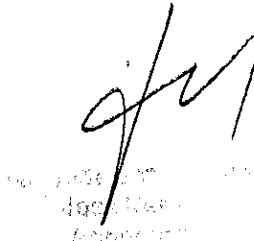

Farm. Rodolfo H. Mocchetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos

Firma y Sello


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15427


DIRECCION INAME

23 JUL 2014



3

27 AGO 2014



MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.*

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

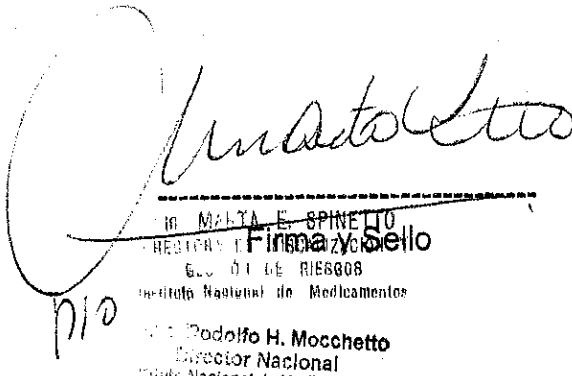
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

: aportar test de reactividad biológica de fecha reciente, los adjuntados datan de mas de 10 años. Los mismos deben realizarse sobre tapones previo contacto con el producto terminado. Se reitera corte de plazo de fecha 16/07/2014

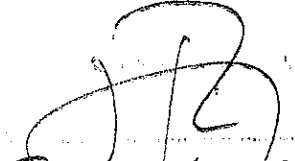


RODOLFO H. SPINETTO
Firma y Sello
SECRETARÍA DE RIESGOS
Instituto Nacional de Medicamentos
Dr. Rodolfo H. Mocchetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos

DIRECCION INAME

27 AGO 2014

Pablo LORENZO


26348438

28-814



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Buenos Aires, agosto de 2014

Señor
Administrador de la Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Dr. Carlos Chiale
S _____ / _____ D.

Referencia: Para agregar al Expte. N° 1-47-346-13-4

PRODUCTO: Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus de papiloma humano

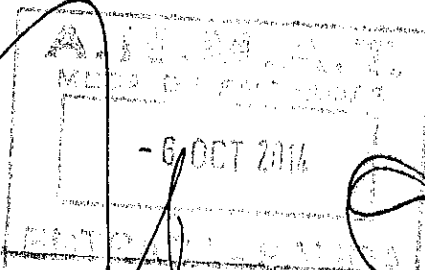
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), (Legajo N° 6.312), con domicilio real en Cazadores de Coquimbo 2857, 4to piso, Munro, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código B1605AZE, se dirige al Señor Administrador a los efectos de responder al corte de plazo realizado por la Dirección del INAME con fecha 27 de agosto de 2014.

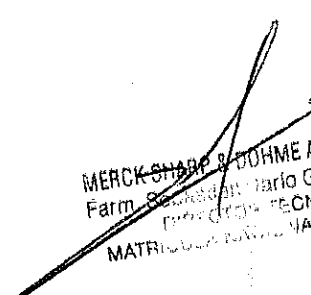
A tal fin adjuntamos:

- Nuevo estudio de reactividad biológica actualizado y su correspondiente traducción.
- Nota emitida por la Dirección del INAME con fecha 27 de agosto de 2014.

Asimismo aclaramos que, dado que el estudio de reactividad biológica in-vitro (USP <87>) adjuntado se realizó con éxito y determinó nula o muy baja citotoxicidad, no fue necesario realizar el estudio descripto en la USP <88>: Ensayo de inyección sistémica e intravenosa. Ya que de acuerdo con lo descripto por la USP, el ensayo USP <88> se utiliza para materiales elastoméricos ya los cuales el ensayo de reactividad biológica in-Vitro <87> indica una reactividad biológica significativa.

Sin otro particular, y a la espera de una respuesta favorable, lo saludamos con la mayor deferencia.


Dr Héctor Casado
Merck Sharp & Dohme
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Responsable: Mario Goldentul
PROFESOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 15436



MEM Elution Final Report

Test Article: 1400005253, ART 6174 4432/50 Gray Lined Seals, Project: 2014000481,
Time: 3M
Purchase Order: 4500076970
Laboratory Number: 767345
Study Received Date: 16 Jul 2014
Test Procedure(s): Standard Test Protocol (STP) Number: STP0032 Rev 09

Summary: The Minimal Essential Media (MEM) Elution test was designed to determine the cytotoxicity of extractable substances. An extract of the test article was added to cell monolayers and incubated. The cell monolayers were examined and scored based on the degree of cellular destruction. All test method acceptance criteria were met. Testing was performed in compliance with US FDA good manufacturing practice (GMP) regulations 21 CFR Parts 210, 211 and 820. The test procedure(s) listed above were followed without deviation.

Results:

Test Article:

Results Pass/Fail	Scores			Average	Extraction Ratio	Amount Tested / Extraction Solvent Amount
	#1	#2	#3			
Pass	0	0	0	0	1.25 cm ² /mL	24.8 cm ² / 19.8 mL

Controls:

Identification	Scores			Average	Extraction Ratio	Amount Tested / Extraction Solvent Amount
	#1	#2	#3			
Negative Control - Polypropylene Pellets	0	0	0	0	0.2 g/mL	4 g / 20 mL
Media Control	0	0	0	0	N/A	20 mL
Positive Control - Latex Natural Rubber	4	4	4	4	0.2 g/mL	4 g / 20 mL

Acceptance Criteria: The United States Pharmacopeia & National Formulary (USP <87>) states that the test article meets the requirements, or receives a passing score (**Pass**) if the reactivity grade is not greater than grade 2 or a mild reactivity. The ANSI/AAMI/ISO 10993-5 standard states that the achievement of a numerical grade greater than 2 is considered a cytotoxic effect, or a failing score (**Fail**).

Nelson Laboratories acceptance criteria was based upon the negative and media controls receiving "0" reactivity grades and positive controls receiving a 3-4 reactivity grades (moderate to severe). The test was considered valid as the control results were within acceptable parameters.

Bobbi L. Rushton-Castro

Study Director

Bobbi L. Rushton-Castro

Dr Héctor Casado
Merck Sharp & Dohme
Apoderado

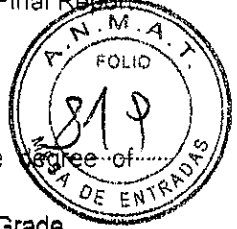


23 July 2014

Study Completion Date

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15486





The cell monolayers were examined microscopically. The wells were scored as to the discernable morphological cytotoxicity on a relative scale of 0 to 4:

Conditions of All Cultures	Reactivity	Grade
No cell lysis, intracytoplasmic granules.	None	0
Less than or equal to 20% rounding, occasional lysed cells.	Slight	1
Greater than 20% to less than or equal to 50% rounding, no extensive cell lysis.	Mild	2
Greater than 50% to less than 70% rounding and lysed cells.	Moderate	3
Nearly complete destruction of the cell layers.	Severe	4

The results from the three wells were averaged to give a final cytotoxicity score.

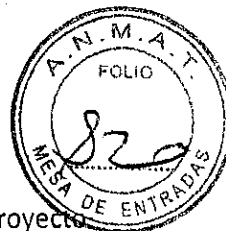
Procedure: The amount of test material extracted was based on ANSI/AAMI/ISO and USP surface area or weight recommendations. Test articles and controls were extracted in 1X Minimal Essential Media with 5% bovine serum for 24-25 hours at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ with agitation. Multiple well cell culture plates were seeded with a verified quantity of industry standard L-929 cells (ATCC CCL-1) and incubated until approximately 80% confluent. The test extracts were held at room temperature for less than four hours before testing. The extract fluids were not filtered, centrifuged or manipulated in any way following the extraction process. The test extracts were added to the cell monolayers in triplicate. The cells were incubated at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ with $5 \pm 1\%$ CO_2 for 48 ± 3 hours.

Pre and Post Extract Appearance

	Pre extract	Post extract
Test Article	Clear with no particulates present	Clear with no particulates present No color change noted
Controls	Pre extract	Clear with no particulates present
	Post extract	Clear with no particulates present No color change noted

~~MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sot. S.A. Mario Golmanini
CALLE 14 # 1500
MATRÍCULA PROFESIONAL 15438~~

Dr Héctor Casado
Merck Sharp & Dohme
Apoderado



Reporte Final: Elución de Medio Esencial Mínimo (MEM)

Artículo de prueba: 1400005253, Tapones grises ART 6174 4432/50, Proyecto 2014000481, Tiempo: 3M
 Orden de compra: 4500076970
 Laboratorio N° 767345
 Fecha recepción estudio: 16 de julio de 2014
 Procedimiento del ensayo: Protocolo de ensayo estándar (STP) N° STP0032 Rev. 09

Resumen: El ensayo de Medio Esencial Mínimo (MEM) fue diseñado para determinar la citotoxicidad de las sustancias extractables. Se agregó un extracto del artículo de prueba a una monocapa celular y se lo incubó.

Luego se examinó la monocapa y se la puntuó en función del grado de destrucción celular. Se cumplieron todos los criterios de aceptación del ensayo. El ensayo se realizó en cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración (GMP, por sus siglas en inglés) de la US FDA, 21 CFR, Parte 210, 211 y 820. Los procedimientos del ensayo descriptos a continuación fueron seguidos sin desviaciones.

Resultados:

Muestra

Resultado: Pasó/ No Pasó	Puntaje				Coeficiente de extracción	Cantidad ensayada/Cantidad de solvente extraído
	#1	#2	#3	Promedio		
Pasó	0	0	0	0	1,25 cm ² /mL	24,8 cm ² /19,8 mL

Controles

Identificación	Puntaje				Coeficiente de extracción	Cantidad ensayada/Cantidad de solvente extraído
	#1	#2	#3	Promedio		
Control negativo - pellet de polipropileno	0	0	0	0	0,2 g/mL	4 g /20 mL
Control del medio	0	0	0	0	N/A	20 mL
Control positivo - Caucho de latex natural	4	4	4	4	0,2 g/mL	4 g /20 mL

Criterio de aprobación: La Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) (USP <87>) establece que una muestra cumple los requerimientos, o recibe un puntaje de Pasa si el grado de reactividad no es mayor a 2 o a una reactividad leve. La norma ANSI/AAMI/ISO 10993-5 establece que la obtención de un valor numérico mayor a 2 se considera como efecto citotóxico, o un puntaje de No Pasa.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián B. Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 15436

Dr Héctor Casado
 Merck Sharp & Dohme
 Apoderado



El Criterio de aprobación de los Laboratorios Nelson se basó en la no reactividad (Puntaje 0) de los controles negativo y de medio; y el resultado positivo (Puntaje 3-4) del control positivo (moderado a severo). Se consideró el ensayo como válido ya que los resultados de los controles se encontraron dentro de los parámetros aceptables.

Las monocapas celulares se examinaron microscópicamente. Se calificó a las placas por el grado de citotoxicidad discernible morfológicamente con una escala relativa de 0 a 4.

Grados de reactividad para el test de elución		
Grado	Reactividad	Condiciones de los cultivos
0	Nula	Sin lisis celular, gránulos intracitoplasmáticos.
1	Escasa	Hasta 20% de las células son redondas; ocasional lisis celular
2	Leve	Entre 20% y 50% de células redondas, sin lisis celular extensiva.
3	Moderada	Entre 50% y 70% de células redondas y lisadas
4	Severa	Destrucción casi completa de las células

Se promediaron los resultados de las tres placas para dar un puntaje de citotoxicidad final

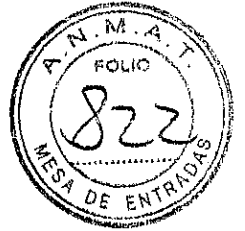
Procedimiento: La cantidad del material de prueba extractado se basó en las recomendaciones de área y peso de ANSI/AAMI/ISO y USP. Las muestras y controles se extrajeron en Medio Mínimo Esencial 1X con 5% de suero bovino por 24-25 horas a 37 ± 1 °C con agitación. Se sembró múltiples placas con cultivos celulares con una cantidad verificada de células L-929 standard (ATCC CCL-1) y se incubó hasta un 80% de confluencia aproximadamente. Los extractos de prueba se mantuvieron a temperatura ambiente por menos de cuatro horas previo al ensayo. Los extractos de prueba no fueron filtrados, centrifugados ni manipulados de ninguna otra forma una vez que se realizó el proceso de extracción. Los extractos se agregaron a las monocapas celulares por triplicado. Las placas se incubaron a 37 ± 1 °C en atmósfera de dióxido de carbono 5 ± 1 % por 48 ± 3 horas.

Apariencia de los extractos		
Muestra	Pre-extracto	Claro, sin presencia de partículas
	Post-extracto	Claro, sin presencia de partículas. Sin cambio de color.
Controles	Pre-extracto	Claro, sin presencia de partículas
	Post-extracto	Claro, sin presencia de partículas. Sin cambio de color.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Goldentul
Dirección TECNICO
MATH 15436

Dr Héctor Casado
Merck Sharp & Dohme
Apoderado





27 AGO 2016

MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.*

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

: aportar test de reactividad biológica de fecha reciente, los adjuntados datan de mas de 10 años. Los mismos deben realizarse sobre tapones previo contacto con el producto terminado. Se reitera corte de plazo de fecha 16/07/2014

[Handwritten signature]
Firma y Sello
Instituto Nacional de Medicamentos
Dr. Rodolfo H. Mochetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos

DIRECCION INAME

27 AGO 2016

Dr Héctor Casado
Merck Sharp & Dohme
Apoderado

[Handwritten signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Sebastián...
MATR... 5436



Buenos Aires, 10 de Marzo de 2015

MESA DE ENTRADAS ANMAT

Notifíquese al Laboratorio: **MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4, presentado en un Formulario 12.5

para el producto: **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE**

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos por los siguientes motivos:

Forma Farmacéutica: **SUSP ESTERIL [1]**

ROTULOS:

Proyecto de rótulos: Por tratarse de un producto biológico debe migrar el exp. a papel

PROSPECTOS:

Proyecto de prospectos: 000

MARÍA DEL ROSARIO VICENT
Dirección de Evaluación
y Registro de Medicamentos
INAME.
A.N.M.A.T.

JORGE DE RIZ
Dirección de Evaluación
y Registro de Medicamentos
INAME.
A.N.M.A.T.

Firma y Sello

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (DEMA)

Approved for use by...

Leandro De Cruz

Signature



Doc ID: 30103593

11 / 03 / 15

Authorized by



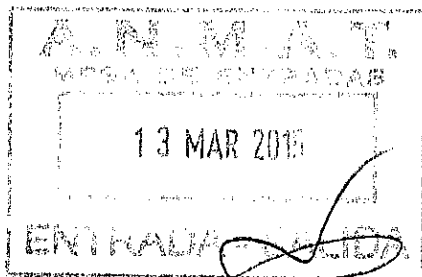
EXP: 1-47-346-13-4
LAB:MERCK SHARP&DOHME ARG.

MESA DE ENTRADAS

Dado que el presente expediente contiene una Ifa de origen biológico ,por circular 19/13 debe girarse en papel a la Dirección de Biológicos.
.En el sistema de imágenes ya está dado de baja.

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS
BUENOS AIRES, 12 DE MARZO DE 2015

MIA. MARIA DEL ROSARIO VICENTII
Dirección de Evaluación
y Registro de Medicamentos
INAME.
A.N.M.A.T.



DR. JUAN CARLOS FERNANDEZ
DIRECTOR
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y
REGISTRO DE MEDICAMENTOS
INAME
A.N.M.A.T.

