

L.N.A.M.E. 878  
876

- Como con cualquier vacuna, SILGARD VPH no asegura una protección completa al 100% de los vacunados.
- SILGARD VPH no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las medidas adecuadas para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.
- SILGARD VPH no protege frente a otras enfermedades no causadas por el Virus del Papiloma Humano.
- La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. No deje de seguir los consejos de su médico acerca de las pruebas Papanicolaou/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.
- Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre SILGARD VPH
- Actualmente se desconoce la duración de la protección. Están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si sería necesaria una dosis de refuerzo.

#### Uso de otros medicamentos

SILGARD VPH puede administrarse con una vacuna de Hepatitis B o 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) durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

SILGARD VPH puede no tener un efecto óptimo si:

- Se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

En los ensayos clínicos, los anticonceptivos orales (por ejemplo la píldora) u otros métodos no redujeron la protección obtenida con SILGARD VPH.

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si la persona que va a ser vacunada está embarazada o planea un embarazo o se ha quedado embarazada durante el curso de la vacunación.

SILGARD VPH puede administrarse a mujeres en período de lactancia o que vayan a estarlo.

#### Conducción y uso de máquinas

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

### 3. CÓMO SE ADMINISTRA SILGARD VPH

Su médico le administrará SILGARD VPH mediante una inyección. SILGARD VPH está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 9 años de edad.

#### Si tiene de 9 a 13 años de edad (inclusive)

SILGARD VPH puede administrarse siguiendo un esquema de 2 dosis:

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 6 meses después de la primera inyección

Si la segunda dosis se administra antes de los 6 meses tras la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

#### Si tiene de 14 años en adelante

SILGARD VPH debe administrarse siguiendo un esquema de 3 dosis

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse dentro de un período de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Se recomienda que los individuos que recibieron una primera dosis de SILGARD VPH completen el esquema de vacunación con SILGARD VPH

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



SILGARD VPH se administra como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

La vacuna no debe de mezclarse en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

#### Si olvidó una dosis de SILGARD VPH

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada.

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico.

Si la primera dosis de vacuna que recibe es de SILGARD VPH, las siguientes dosis necesarias para completar el régimen de vacunación también deben ser de SILGARD VPH y no de otra vacuna frente al VPH.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todas las vacunas y medicamentos, SILGARD VPH puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de SILGARD VPH

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes), efectos adversos localizados en el sitio de inyección que incluyen: dolor, hinchazón y enrojecimiento. También se ha registrado dolor de cabeza.

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes), efectos adversos localizados en el sitio de inyección que incluyen: hematoma, picor, dolor en la extremidad. También se han comunicado fiebre y náuseas.

Raros (menos de 1 de cada 1.000 pacientes), urticaria.

Muy raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes), se ha registrado dificultad al respirar (broncoespasmo).

Se han observado más casos de dolor de cabeza e hinchazón en el lugar de inyección cuando se administran durante la misma visita SILGARD VPH y una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada).

*Los efectos adversos que se han registrado durante la comercialización de SILGARD VPH incluyen:*

Desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o entumecimiento. Aunque los episodios de desmayos son poco frecuentes, se debe observar a los pacientes durante 15 minutos después de que reciban la vacuna de VPH.

Reacciones alérgicas, que pueden incluir dificultad para respirar, silbidos al respirar (broncoespasmo), urticaria y sarpullido. Algunas de estas reacciones han sido graves.

Al igual que con otras vacunas, los efectos adversos que han sido comunicados durante el uso general incluyen: ganglios inflamados (cuello, axila o ingle), síndrome de Guillain-Barré (debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo), mareos, vómitos, dolor en las articulaciones, dolor en los músculos, cansancio o debilidad inusual, escalofríos, malestar general, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal e infección de la piel en el lugar de inyección.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

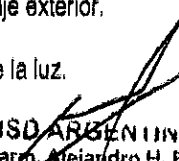
#### 5. CONSERVACIÓN DE SILGARD VPH

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

La vacuna no debe ser utilizada después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el embalaje exterior.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Fam. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de SILGARD VPH

Los principios activos son: proteína no infecciosa altamente purificada para cada tipo del Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16 y 18).

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 6 20 microgramos  
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 11 40 microgramos  
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 16 40 microgramos  
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 18 20 microgramos

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son:

Aluminio, cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de SILGARD VPH suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

Antes de agitar, SILGARD VPH puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de una agitación vigorosa, es un líquido blanco y turbio.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

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

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

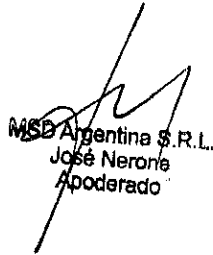
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y Comercializado en Argentina por: MSD Argentina SRL, Cazadores de Coquimbo 2857, Piso 4, Munro – Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege – Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_

WPPI-V501-I-112013

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



PROSPECTO PARA EL PRESCRIPTOR

SILGARD VPH®

VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL

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

Suspensión inyectable - Vía intramuscular



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.

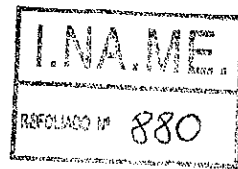
El término "lesiones genitales premalignas" en INDICACIONES TERAPÉUTICAS corresponde a la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN 2/3), neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (VaIN 2/3).

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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## 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, ValN), 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).

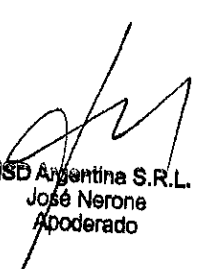
La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

### 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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Fernando Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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

	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 casos		Número de casos	Número de casos	
	Número de sujetos *	Número de sujetos *		Número de sujetos *	Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	0	53	100	2**	112	98.2
	8487	8460	(92.9, 100.0)	8493	8464	(93.5, 99.8)
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	0	29	100	2**	64	96.9
	8487	8460	(86.5, 100.0)	8493	8464	(88.4, 99.6)
AIS relacionado al HPV 16/18	0	6	100	0	7	100
	8487	8460	(14.8, 100.0)	8493	8464	(30.6, 100.0)

\* 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 (± 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

MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
 Fara. Alejandro H. Balonas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



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.

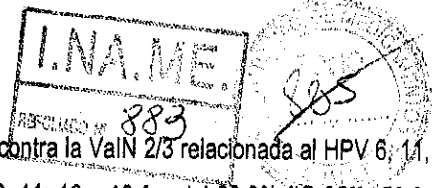
\*\* El porcentaje de eficacia es calculado de los protocolos combinados. La eficacia para el CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18, está basada en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Se le siguió haciendo seguimiento a los pacientes por hasta 4 años (media 3.6 años).

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

MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

MSD ARGENTINA SRL  
 Farm. Alejandro H. Baionas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO





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 ValN 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.

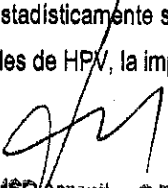
#### *Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales*

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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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		% Eficacia	IC 95%
	VPH casos	Placebo 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

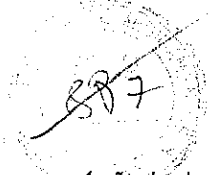
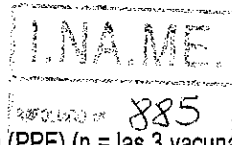
La eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 24 a 45 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III) que incluyó a un total de 3.817 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por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

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.

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
C.D. DIRECTOR TÉCNICO





*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, ValN 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.

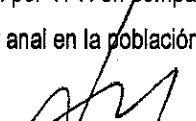
*Eficacia en hombres de 16 a 26 años*

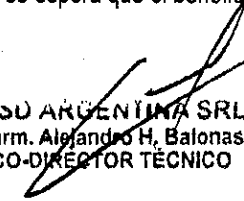
Se evaluó la eficacia frente a las verrugas genitales externas, neoplasia peneana/perineal/perianal intraepitelial (PIN) de grados 1/2/3 e infección persistente relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18.

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.

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 subgrupo de 598 hombres (SILGARD VPH= 299; placebo=299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH).

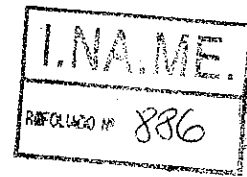
La población HSH tiene un mayor riesgo de infección anal por VPH en comparación con la población general; se espera que el beneficio absoluto de la vacunación en términos de prevención del cáncer anal en la población general sea muy bajo.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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*

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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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	
<b>Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18</b>					
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 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.

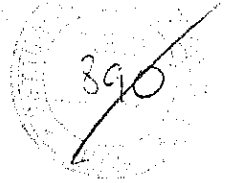
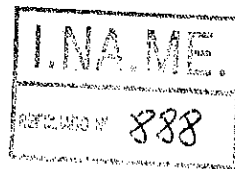
*Protección frente a la carga total de enfermedad por VPH en hombres de entre 16 y 26 años*

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.

  
 MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderada

  
 MSD ARGENTINA SRL  
 Farm. Alejandro M. Balonas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO





### *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.

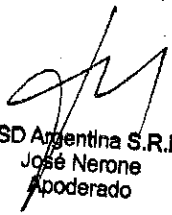
Los niveles anti-HPV en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por

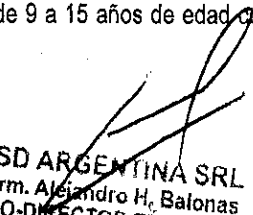
HPV (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-HPV (GMTs) en los sujetos vacunados se mantuvieron al nivel o por encima del umbral de seropositividad durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III (ver más adelante el apartado sobre *Persistencia de la Respuesta Inmune de SILGARD VPH en los Ensayos Clínicos*).

#### *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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



**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**

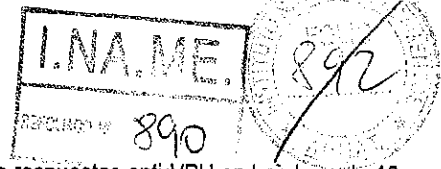
	Chicos de 9 a 15 años		Hombres de 16 a 26 años	
	N	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	884	1.038 (964, 1.117)	1.093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299, 1.481)	1.093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601, 6.549)	1.136	2.403 (2.243, 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249, 1.475)	1.175	403 (375, 433)

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

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





Las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre los chicos de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH 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-VPH 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 VPH en chicos de 9 a 15 años de edad.

#### *Persistencia de la Respuesta Inmune de SILGARD VPH 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 VPH en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 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 VPH en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 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 VPH en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 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 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 SILGARD VPH 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**

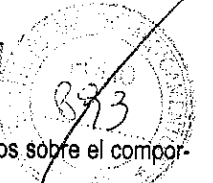
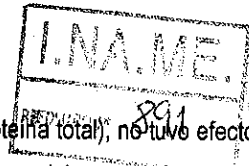
Los estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetida y tolerancia local no revelaron ningún riesgo especial en humanos. SILGARD VPH indujo respuestas de anticuerpos específicos frente a HPV tipos 6, 11, 16, y 18 en ratas preñadas, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos 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. \*

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apooderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farr, Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





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 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.

#### Individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de SILGARD VPH en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron SILGARD VPH). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

#### Respuesta inmune a SILGARD VPH siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 13 años

Un ensayo clínico mostró que entre las niñas que recibieron 2 dosis espaciadas 6 meses de la vacuna para el VPH, después de un mes de la última dosis, la respuesta de anticuerpos a los 4 tipos de VPH no fue inferior a la de aquellas mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna en un periodo de 6 meses.

En el mes 7, en la población por Protocolo, la respuesta inmune en niñas de 9 a 13 años de edad (n=241) que recibieron 2 dosis de SILGARD VPH (0, 6 meses) no fue inferior y fue mayor a la respuesta inmune en mujeres de 16 a 26 años de edad (n= 246) que recibieron 3 dosis de SILGARD VPH (0, 2, 6 meses).

A los 36 meses de seguimiento, la GMT en niñas (2 dosis, n= 86) permaneció no inferior a la GMT de mujeres (3 dosis, n= 86) para los 4 tipos de VPH.

En el mismo estudio, en niñas de 9 a 13 años de edad, la respuesta inmune tras una pauta de 2 dosis fue menor que tras una pauta de 3 dosis (n=248 en el mes 7; n=82 en el mes 36) en el mismo grupo etario. Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de dos dosis de SILGARD VPH.

#### 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:

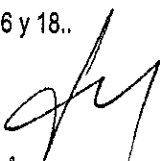
- Cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH
- Neoplasia intraepitelial anal (AINLo) grados 1, 2 y 3.

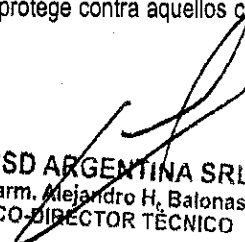
Ver Descripción y Farmacología Clínica para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

SILGARD VPH debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

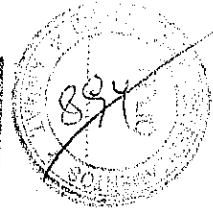
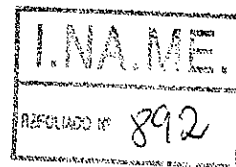
#### Limitaciones de SILGARD VPH: Uso y Efectividad

- 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..

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Batonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### *Individuos de 9 a 13 años (inclusive)*

SILGARD VPH puede administrarse siguiendo un esquema de dos dosis, administrando la segunda dosis a los 6 meses de administrada la primera dosis (0,5 mL a 0 y 6 meses). (Ver "Propiedades farmacodinámicas")

Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

#### *Individuos de 14 años en adelante*

SILGARD VPH debe administrarse según un esquema de 3 dosis (0,5 mL a 0, 2 y 6 meses).

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 SILGARD VPH completen el régimen de vacunación 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.

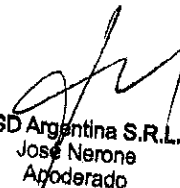
Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en cuanto a partículas y decoloración antes de la administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración. Todo producto no usado o desecho debe ser eliminado en concordancia con los requerimientos locales.


### *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.

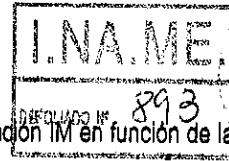
### *Utilización de la jeringa prellenada*

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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farrn. Alejandro H. Balonas  
CO. DIRECTOR TÉCNICO





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.

**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. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

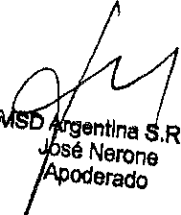
Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con SILGARD VPH no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

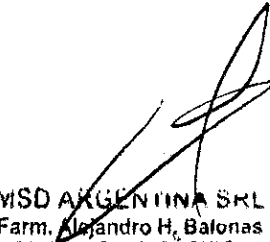
SILGARD VPH sólo protegerá frente a las enfermedades que sean causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV, y hasta cierto punto, contra enfermedades causadas por ciertos tipos de HPV relacionados. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión 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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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.

La vacuna y la inmunogenicidad de la vacuna se han evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 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.

#### 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 período 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 período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, SILGARD VPH 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).

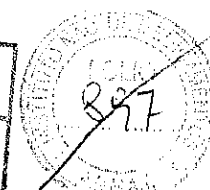
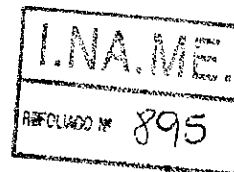
#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





### **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-VPH 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).

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**

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Fernando Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



I.N.A.M.E.  
REF. N.º 896

398

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**

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 <sup>1</sup> *, 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).

<sup>1</sup> 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.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



I.N.A.M.E. 899  
897

*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.

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.

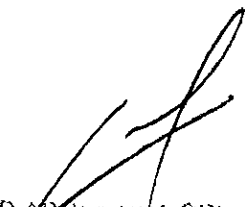
Estuches conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.

**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.

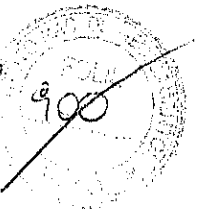
  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



**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°

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


INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina SRL.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

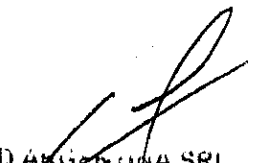
Director Técnico: **Cristina B. Wiede,** Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT:

WPC-V501-I-112013



MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



I.N.A.M.E.  
REGISTRO N° 899

301

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**SILGARD VPH, suspensión inyectable en jeringa precargada**  
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a sea vacunado

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SILGARD VPH y para qué se utiliza
2. Antes de recibir SILGARD VPH
3. Cómo se administra SILGARD VPH
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SILGARD VPH
6. Información adicional

**1. QUÉ ES SILGARD VPH Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

SILGARD VPH es una vacuna. La vacunación con SILGARD VPH está indicada para proteger frente a enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen cáncer de cuello de útero, lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina) y verrugas genitales en hombres y mujeres. Los tipos 16 y 18 del VPH son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero y del 70% de las lesiones precancerosas de vulva y vagina relacionadas con el VPH. Los tipos 6 y 11 del VPH son responsables de aproximadamente el 90% de los casos de verrugas genitales.

SILGARD VPH está indicada para prevenir estas enfermedades. La vacuna no se utiliza para tratar las enfermedades relacionadas con el VPH. SILGARD VPH no tiene ningún efecto en individuos que ya tienen una infección persistente o enfermedad asociada a cualquiera de los tipos del VPH de la vacuna. Sin embargo, en individuos que ya están infectados con uno o más de los tipos del VPH de la vacuna, SILGARD VPH puede proteger todavía frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del VPH de la vacuna.

SILGARD VPH no puede causar las enfermedades frente a las que protege.

SILGARD VPH induce la producción de anticuerpos específicos y ha demostrado en ensayos clínicos que previene enfermedades relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16-45 años de edad y en hombres de 16-26 años de edad. La vacuna también induce la producción de anticuerpos específicos en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

SILGARD VPH debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales

**2. ANTES DE RECIBIR SILGARD VPH**

No debe recibir SILGARD VPH si

- Usted o su hijo/a es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de SILGARD VPH (enumerados en "los demás componentes son" – ver sección 6).
- Usted o su hijo/a ha desarrollado una reacción alérgica después de recibir una dosis de SILGARD VPH
- Usted o su hijo/a padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

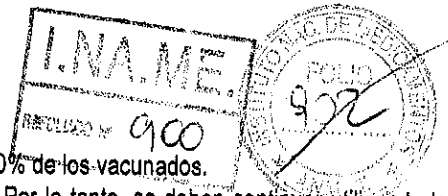
Tenga especial cuidado con SILGARD VPH

- Informe a su médico si usted o su hijo/a:
- tiene un trastorno de la coagulación (una enfermedad que haga sangrar más de lo normal), por ejemplo hemofilia.
- Tiene el sistema inmune debilitado, por ejemplo debido a una alteración genética, infección por VIH o medicamentos que afecten al sistema inmunológico.
- Después de cualquier inyección con aguja puede producirse, principalmente en adolescentes, desfallecimiento, algunas veces acompañado de calda. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
COORDINADOR TÉCNICO





- Como con cualquier vacuna, SILGARD VPH no asegura una protección completa al 100% de los vacunados.
- SILGARD VPH no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las medidas adecuadas para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.
- SILGARD VPH no protege frente a otras enfermedades no causadas por el Virus del Papiloma Humano.
- La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. No deje de seguir los consejos de su médico acerca de las pruebas Papanicolaou/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.
- Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre SILGARD VPH
- Actualmente se desconoce la duración de la protección. Están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si sería necesaria una dosis de refuerzo.

#### Uso de otros medicamentos

SILGARD VPH puede administrarse con una vacuna de Hepatitis B o 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) durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

SILGARD VPH puede no tener un efecto óptimo si:

- Se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

En los ensayos clínicos, los anticonceptivos orales (por ejemplo la píldora) u otros métodos no redujeron la protección obtenida con SILGARD VPH.

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si la persona que va a ser vacunada está embarazada o planea un embarazo o se ha quedado embarazada durante el curso de la vacunación.

SILGARD VPH puede administrarse a mujeres en periodo de lactancia o que vayan a estarlo.

#### Conducción y uso de máquinas

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

### 3. CÓMO SE ADMINISTRA SILGARD VPH

Su médico le administrará SILGARD VPH mediante una inyección. SILGARD VPH está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 9 años de edad.

#### Si tiene de 9 a 13 años de edad (inclusive)

SILGARD VPH puede administrarse siguiendo un esquema de 2 dosis:

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 6 meses después de la primera inyección

Si la segunda dosis se administra antes de los 6 meses tras la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

#### Si tiene de 14 años en adelante

SILGARD VPH debe administrarse siguiendo un esquema de 3 dosis

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse dentro de un período de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Se recomienda que los individuos que recibieron una primera dosis de SILGARD VPH completen el esquema de vacunación con SILGARD VPH

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
COORDINADOR TÉCNICO





SILGARD VPH se administra como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

La vacuna no debe de mezclarse en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

#### Si olvidó una dosis de SILGARD VPH

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada.

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico.

Si la primera dosis de vacuna que recibe es de SILGARD VPH, las siguientes dosis necesarias para completar el régimen de vacunación también deben ser de SILGARD VPH y no de otra vacuna frente al VPH.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todas las vacunas y medicamentos, SILGARD VPH puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de SILGARD VPH

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes), efectos adversos localizados en el sitio de inyección que incluyen: dolor, hinchazón y enrojecimiento. También se ha registrado dolor de cabeza.

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes), efectos adversos localizados en el sitio de inyección que incluyen: hematoma, picor, dolor en la extremidad. También se han comunicado fiebre y náuseas.

Raros (menos de 1 de cada 1.000 pacientes), urticaria.

Muy raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes), se ha registrado dificultad al respirar (broncoespasmo).

Se han observado más casos de dolor de cabeza e hinchazón en el lugar de inyección cuando se administran durante la misma visita SILGARD VPH y una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada).

*Los efectos adversos que se han registrado durante la comercialización de SILGARD VPH incluyen:*

Desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o entumecimiento. Aunque los episodios de desmayos son poco frecuentes, se debe observar a los pacientes durante 15 minutos después de que reciban la vacuna de VPH.

Reacciones alérgicas, que pueden incluir dificultad para respirar, silbidos al respirar (broncoespasmo), urticaria y sarpullido. Algunas de estas reacciones han sido graves.

Al igual que con otras vacunas, los efectos adversos que han sido comunicados durante el uso general incluyen: ganglios inflamados (cuello, axila o ingle), síndrome de Guillain-Barré (debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo), mareos, vómitos, dolor en las articulaciones, dolor en los músculos, cansancio o debilidad inusual, escalofríos, malestar general, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal e infección de la piel en el lugar de inyección.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

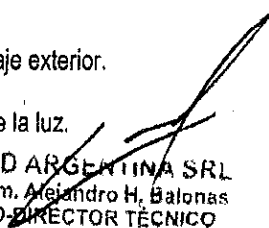
#### 5. CONSERVACIÓN DE SILGARD VPH

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

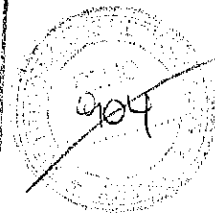
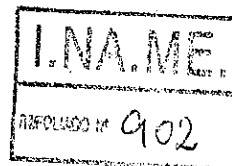
La vacuna no debe ser utilizada después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el embalaje exterior.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

  
MSD Argentina S.A.  
José Nerón  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de SILGARD VPH

Los principios activos son: proteína no infecciosa altamente purificada para cada tipo del Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16 y 18).

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 6 20 microgramos  
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 11 40 microgramos  
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 16 40 microgramos  
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 18 20 microgramos

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son:

Aluminio, cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de SILGARD VPH suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

Antes de agitar, SILGARD VPH puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de una agitación vigorosa, es un líquido blanco y turbio.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

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

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

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE


Importado y Comercializado en Argentina por: MSD Argentina SRL, Cazadores de Coquimbo 2857, Piso 4, Munro - Buenos Aires.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege - Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_

WPPI-V501-I-112013

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Batonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



905

**PLAN DE MANEJO DE RIESGOS (PMR)**

INAME  
903

**Gardasil/ Silgard  
Vacuna contra el virus del papiloma humano [tipos 6, 11, 16, y 18]  
(recombinante, adsorbida)**


**Versión: 9**

**FECHA DE ESTE PMR: 04-Dic-2014**

**ESTE DOCUMENTO CONTIENE INFORMACIÓN CONFIDENCIAL.  
NO LO COPIE NI DISTRIBUYA SIN EL PERMISO POR ESCRITO DEL  
PATROCINADOR. CONFIDENCIAL**

Fecha de aprobación de la Plantilla: DICIEMBRE de 2012.

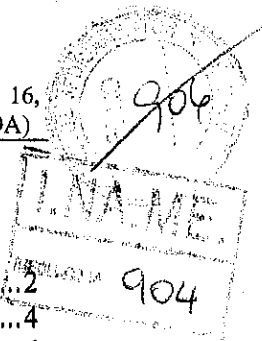
  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balones  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Confidencial**

040KCJ






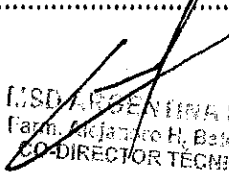
## ÍNDICE

ÍNDICE .....	2
LISTADO DE TABLAS .....	4
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	6
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	6
PARTE I RESEÑA DEL PRODUCTO.....	8
PARTE II ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD.....	16
MÓDULO SI EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INDICACIONES Y POBLACIONES	
OBJETIVO .....	16
SI.1 Epidemiología de la enfermedad .....	16
SI. 2 Medicaciones concomitantes en la población objetivo.....	19
SI.3 Comorbilidades importantes halladas en la población objetivo .....	19
MÓDULO SII PARTE PRECLÍNICA DE LA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD....	20
MÓDULO SIII EXPOSICIÓN EN ESTUDIOS CLÍNICOS.....	23
SIII.1 Breve reseña del desarrollo.....	23
SIII.2 Exposición en estudios clínicos .....	23
MÓDULO SIV POBLACIONES NO ESTUDIADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS ...	28
SIV.1 Limitaciones de la detección de reacciones adversas al fármaco frecuentes en los programas de desarrollo de estudios clínicos .....	28
SIV.2 Efecto de los criterios de exclusión en el Plan de Desarrollo de Estudios Clínicos.....	28
SIV.3 Limitaciones con respecto a poblaciones que típicamente se encuentran poco representadas en los Programas de Desarrollo de Estudios Clínicos .....	29
SIV.4 Conclusiones sobre las poblaciones no estudiadas y otras limitaciones del Programa de Desarrollo de Estudios Clínicos .....	30
MÓDULO SV EXPERIENCIA POSTERIOR A LA AUTORIZACIÓN.....	31
SV.1 Acción tomada por las autoridades regulatorias y/o los titulares de la autorización de comercialización por motivos de seguridad.....	31
SV.2 Exposición fuera de estudios posterior a la autorización .....	31
SV.3 Uso posterior a la autorización en poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos.....	34
SV.4 Uso fuera de lo recomendado en el etiquetado, posterior a la autorización.....	36
SV5. Exposición en estudios de epidemiología .....	37
MÓDULO SVI REQUISITOS ADICIONALES DE LA UE PARA LA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD.....	38
SVI.1 Potencial de daño por sobredosificación .....	38
SVI.2 Potencial de transmisión de los agentes infecciosos.....	38
SVI.3 Potencial de mala utilización para propósitos ilegales.....	39
SVI.4 Potencial de errores con la medicación .....	39
SVI.5 Uso potencial fuera de lo que recomienda el etiquetado.....	40
SVI.6 Temas pediátricos específicos .....	40
SVI.7 Conclusiones.....	41
MÓDULO SVII RIESGOS IDENTIFICADOS Y POTENCIALES .....	42
SVII.1 Inquietudes de seguridad identificadas recientemente.....	42
SVII.2 Informes de Estudio recientes con implicancias para las inquietudes de seguridad.....	42

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Adolfo H. Batonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

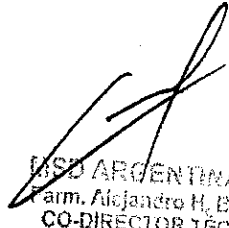


907  
I.N.A.M.E.  
48  
RESOLUCION N° 905

SVII.3	Detalles de los riesgos importantes identificados y potenciales identificados en la experiencia de desarrollo clínico y posterior a la autorización.....	
SVII.4	Interacciones identificadas y potenciales - Reseña del potencial de interacciones .....	83
SVII.5	Efectos de la clase farmacológica .....	85
MÓDULO SVIII	RESUMEN DE LAS INQUIETUDES DE SEGURIDAD.....	86
PARTE III	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA .....	87
III.1	Inquietudes de seguridad y reseña de las acciones de farmacovigilancia programadas .....	87
III.2	Actividades de farmacovigilancia adicionales para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.....	92
III.3	Estudios y otras actividades finalizadas desde la última actualización del plan de farmacovigilancia .....	92
III.4	Detalles de las actividades de farmacovigilancia adicionales pendientes.....	93
III.5	Resumen del Plan de Farmacovigilancia .....	94
PARTE IV	PLANES PARA LOS ESTUDIOS DE EFICACIA POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN .....	97
IV.1	Aplicabilidad de la eficacia a todos los pacientes de la población objetivo .....	97
IV.2	Tablas de los estudios de eficacia posteriores a la autorización.....	97
IV.3	Resumen del Plan de Desarrollo de Eficacia posterior a la autorización.....	97
IV.4	Resumen de los estudios de eficacia posteriores a la autorización completados ...	97
PARTE V	MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS .....	98
V.1	Medidas de minimización de riesgos por inquietud de seguridad.....	98
V.2	Fracaso de las medidas de minimización de riesgos.....	104
V.3	Tabla resumen de las medidas de minimización de riesgos.....	104
REFERENCIAS.....		106

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

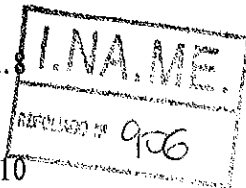
  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Batonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



908

## LISTADO DE TABLAS

Tabla 1	Información sobre la sustancia activa .....	8
Tabla 2	Lista de todas las partes y módulos del PMR con fecha y versión del PMR cuando la parte/ módulo se presentó (actualizó) por última vez ante las autoridades.....	10
Tabla 3	Descripción del producto.....	13
Tabla 4	Resumen de los hallazgos de seguridad importantes de los estudios preclínicos.....	20
Tabla 5	Resumen de las inquietudes de seguridad importantes provenientes de los datos preclínicos .....	22
Tabla 6	Grado general de exposición en estudios clínicos de la vacuna qHPV (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025).....	24
Tabla 7	Exposición en estudios clínicos por grupo de edad y sexo (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025).....	25
Tabla 8	Exposición en estudios clínicos por dosis (Dosis 1, dosis 2, y dosis 3) (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025).....	25
Tabla 9	Exposición en estudios clínicos por origen étnico (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025).....	26
Tabla 10	Exposición en estudios clínicos por país (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025) .....	27
Tabla 11	Limitaciones del Programa de Estudios Clínicos .....	28
Tabla 12	Criterios de exclusión que seguirán como contraindicaciones .....	29
Tabla 13	Criterios de exclusión que NO se proponen para que sigan siendo contraindicaciones.....	29
Tabla 14	Resumen de las cuestiones de seguridad en curso .....	30
Tabla 15	Distribución de dosis a nivel mundial de la vacuna qHPV por país desde el comienzo del proyecto (1° de junio de 2006) hasta el 31 de diciembre de 2013 .....	32
Tabla 16	Uso en población pediátrica posterior a la autorización .....	34
Tabla 17	Uso posterior a la autorización en personas de edad avanzada .....	35
Tabla 18	Uso posterior a la autorización en mujeres embarazadas / en período de lactancia.....	35
Tabla 19	Uso posterior a la autorización en el deterioro hepático .....	35
Tabla 20	Uso posterior a la autorización en el deterioro renal .....	36
Tabla 21	Uso fuera de lo recomendado en el etiquetado en la Unión Europea .....	36
Tabla 22	Exposición en estudios de epidemiología .....	37
Tabla 23	Descripción de errores con la medicación durante el Programa de Estudios Clínicos.....	39
Tabla 24	Descripción de los errores con la medicación con los productos comercializados.....	40
Tabla 25	Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo .....	43
Tabla 26	Detalles de riesgos identificados importantes: Complicación con el dispositivo médico al utilizar la jeringa de seguridad prellenada.....	51
Tabla 27	Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad .....	53
Tabla 28	Detalles de riesgos identificados importantes: Síncope con caída y lesión .....	59
Tabla 29	Detalles de un riesgo potencial importante: Reemplazo del tipo viral.....	62
Tabla 30	Detalles de un riesgo potencial importante: Síndrome de Guillain-Barre.....	64



040KCJ

*[Signature]*  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**


*[Signature]*  
MSD Argentina S.R.L.  
Fanny Alejandra H. Galonzo  
CO-DIRECTOR TÉCNICO




909

Tabla 31	Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de especial interés.....	67
Tabla 32	Interacciones identificadas y potenciales con otros productos medicinales, con los alimentos y otras sustancias.....	84
Tabla 33	Resumen de las inquietudes de seguridad en curso .....	86
Tabla 34	Reseña de las acciones de farmacovigilancia .....	87
Tabla 35	Actividades de farmacovigilancia completadas.....	92
Tabla 36	Actividades de farmacovigilancia adicionales requeridas para tratar inquietudes de seguridad específicas o para medir la efectividad de las medidas de minimización de riesgos (Categoría 3) .....	93
Tabla 37	Estudios/ actividades de farmacovigilancia adicionales en curso y programadas en el Plan de Farmacovigilancia: Actividades impuestas, obligaciones específicas y actividades exigidas (Categorías 1 a 3).....	94
Tabla 38	Estudios/ actividades de farmacovigilancia adicionales completados en el Plan de Farmacovigilancia: Actividades impuestas, obligaciones específicas y actividades exigidas (Categoría 1-3) .....	95
Tabla 39	Plan de minimización de riesgos para exposición durante el embarazo .....	98
Tabla 40	Plan de minimización de riesgos para Complicación con el Dispositivo Médico.....	99
Tabla 41	Plan de minimización de riesgos para Hipersensibilidad.....	100
Tabla 42	Plan de minimización de riesgos para Síncope con Caída cuyo Resultado es Lesión .....	101
Tabla 43	Plan de minimización de riesgos para reemplazo del tipo viral .....	102
Tabla 44	Plan de minimización de riesgos para Síndrome de Guillain-Barre .....	102
Tabla 45	Plan de minimización de riesgos para afecciones de interés especial.....	103
Tabla 46	Plan de minimización de riesgos para efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo .....	103
Tabla 47	Plan de minimización de riesgos para Seguridad a largo plazo.....	103
Tabla 48	Plan de minimización de riesgos para señales de seguridad no previstas .....	104
Tabla 49	Resumen de las inquietudes de seguridad y actividades de minimización de riesgos.....	105

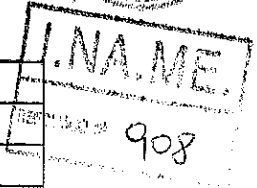
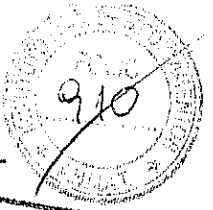
909  
NA.ME.  
84  
86  
87  
907

  
MSD Argentina S.R.L. **Confidencial**  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Salinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ





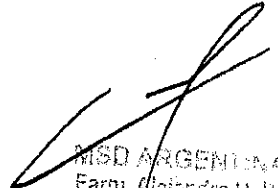
**LISTADO DE ABREVIATURAS**

ADEM	Encefalomiелitis diseminada aguda
AE	Experiencia adversa
AI	Autoinmune
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
AIN	Neoplasia intraepitelial anal
AIS	Adenocarcinoma in situ
AS	Espondilitis anquilosante
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [ <i>Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química</i> ]
CD	Enfermedad de Crohn
IC	Intervalo de confianza
CIN	Neoplasia intraepitelial cervical
SNC	Sistema nervioso central
ADN	Ácido desoxirribonucleico
EEA	Zona Económica Europea
UE	Unión Europea
GBS	Síndrome de Guillain Barre
GD	Enfermedad de Graves
hCG	Gonadotropina coriónica humana
HCP	Profesional de la salud
H-CUP	Proyecto de costos y utilización de atención de la salud
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
HMO	Organización de Mantenimiento de la Salud
HPV	Virus del papiloma humano
IBD	Enfermedad inflamatoria intestinal
ICD	Clasificación internacional de enfermedades
KPSC	Kaiser Permanente Southern California
MAA	Solicitante de la autorización de comercialización
MAH	Titular de la autorización de comercialización
MCO	Organización de Atención de la Salud Gestionada
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [ <i>Diccionario Médico para Actividades Regulatorias</i> ]
MS	Esclerosis múltiple
MSD	Merck Sharp & Dohme
PAES	Estudio de eficacia post autorización
PASS	Estudio de seguridad post autorización
PSUR	Informe periódico de actualización de seguridad
qHPV	Vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Fam. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



911

QPPV	Persona calificada para farmacovigilancia
AR	Artritis reumatoide
PMR	Plan de Manejo de Riesgos
SLE	Lupus eritematoso sistémico
SmPC	Resumen de las características del producto
UK	Reino Unido
EE.UU.	Estados Unidos de América
VaIN	Neoplasia intraepitelial vaginal
VIN	Neoplasia intraepitelial vulvar
VLP	Partículas similares al virus
WFRS	Sistema de Información Financiera Mundial
OMS	Organización Mundial de la Salud

911  
LVA.ME.  
RESOLUCION # 909

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro M. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



912

**PARTE I RESEÑA DEL PRODUCTO**

**Tabla 1 Información sobre la sustancia activa**


I.N.A.M.E.  
910

Sustancias activas	Vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) [tipos 6, 11, 16, y 18] (recombinante, adsorbida)
Grupo farmacoterapéutico (Código del Sistema de Clasificación Anatómico Terapéutico Químico [ATC])	Vacunas virales  Código ATC: J07BM01
Nombre del titular de la autorización de comercialización o solicitante:	Gardasil Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme (MSD), S.N.C. 162, avenue Jean Jaures F-69007 Lyon Francia
Cantidad de productos medicinales a los cuales se refiere este PMR:	12
Productos alcanzados:	PRD44025, Suspensión inyectable en frascos ampolla PRD44026, Suspensión inyectable en frascos ampolla PRD44027, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44028, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44029, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44030, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44031, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44032, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD78615, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD78616, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD78617, Suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD78618, Suspensión inyectable en jeringa prellenada
Nombre del titular de la autorización de comercialización o del solicitante:	Silgard Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN 11 9BU Reino Unido

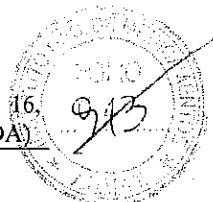
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro B. Seionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 1 Información de la sustancia activa**

Cantidad de productos medicinales a los cuales se refiere este PMR:	21
Productos alcanzados:	PRD79816 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD79815 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD79814 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD79813 - Silgard, suspensión inyectable prellenada PRD44088 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44087 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44086 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44085 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44084 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44083 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44082 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44081 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44080 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44079 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44078 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44077 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44076 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44075 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44073 - Silgard, suspensión inyectable en jeringa prellenada PRD44074 - Silgard, suspensión inyectable PRD44072 - Silgard, suspensión inyectable


I.N.A.M.E.  
RESOLUCIÓN Nº 911

Fecha de cierre para este PMR: 10 de noviembre de 2014  
Fecha de la autorización final: 4 de diciembre de 2014  
Número de la versión del PMR: 9

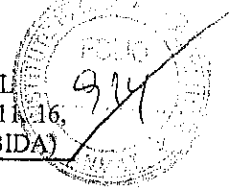
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Fam. Alejandro H. Balonae  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 2 Lista de todas las partes y módulos del PMR con fecha y versión del PMR cuando la parte/ módulo se presentó (actualizó) por última vez ante las autoridades**

NAME  
912

PARTE/ MÓDULO DEL PMR	VERSIÓN (FECHA) DEL PMR CUANDO SE ACTUALIZÓ POR ÚLTIMA VEZ
<b>PARTE II ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD</b>	
Módulo SI: Epidemiología de las indicaciones y poblaciones objetivo	Versión 8 (25 de junio de 2014)
Módulo SII: Parte no clínica de la especificación de seguridad	Versión 7 (12 de abril de 2012)
Módulo SIII: Exposición en estudios clínicos	Versión 8 (25 de junio de 2014)
Módulo SIV: Poblaciones no analizadas en estudios clínicos	Versión 8 (25 de junio de 2014)
Módulo SV: Experiencia posterior a la autorización	Versión 9 (10 de noviembre de 2014)
Módulo SVI: Requisitos adicionales de la Unión Europea para la especificación de seguridad	Versión 8 (25 de junio de 2014)
Módulo SVII: Riesgos identificados y potenciales	Versión 9 (10 de noviembre de 2014)
Módulo SVIII: Resumen de las inquietudes de seguridad	Versión 7 (12 de abril de 2012)
<b>PARTE III PLAN DE FARMACOVIGILANCIA</b>	Versión 9 (10 de noviembre de 2014)
<b>PARTE IV PLANES PARA LOS ESTUDIOS DE EFICACIA POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN</b>	Versión 8 (25 de junio de 2014)
<b>PARTE V MEDIDAS PARA LA MINIMIZACIÓN DE RIESGOS</b>	Versión 8 (25 de junio de 2014)
<b>PARTE VI RESUMEN DEL PLAN DE MANEJO DE RIESGOS</b>	Versión 9 (10 de noviembre de 2014)
PMR - ANEXO 2 Resumen de las Características del Producto (SmPC) vigente y propuesto/ hoja de información para el paciente	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 3 Estado de la autorización de comercialización a nivel mundial por país	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 4 Sinopsis del programa del estudio clínico	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 5 Sinopsis del programa del estudio farmacoepidemiológico	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 6 Protocolos para los estudios propuestos y en curso en la parte III del PMR	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 7 Formularios de seguimiento de eventos adversos específicos	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 8 Protocolos para los estudios propuestos y en curso en la Parte IV del PMR	Versión 8 (25 de junio de 2014)
PMR - ANEXO 9 Sinopsis de los informes de estudios de disponibilidad reciente para las partes III-IV del PMR	Versión 9 (10 de noviembre de 2014)
PMR - ANEXO 10 Detalles de las actividades de minimización de riesgos adicionales propuestas	No corresponde
PMR - ANEXO 11 Ejemplos de simulaciones	No corresponde
PMR - ANEXO 12 Otros datos respaldatorios	Versión 8 (25 de junio de 2014)

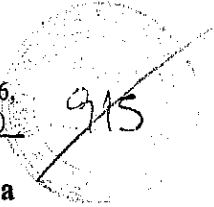
  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Baienas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

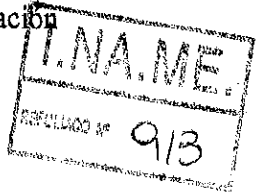
040KCJ





**Nombre de la persona calificada de la UE para farmacovigilancia (QPPV) y la persona contacto para este PMR:**

El nombre y firma de la persona calificada en la UE para farmacovigilancia y la información de la persona contacto para este PMR se suministran como componente por separado.



  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ

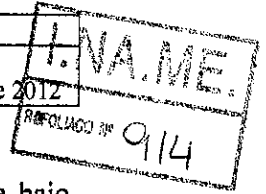




**Reseña de las versiones de PMR para la UE:**

Número de la versión del último PMR convenido:

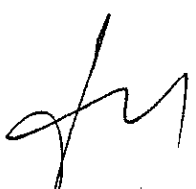
Número de la versión	7
Convenido	PMR 067 GARDASIL - PMR 066 Silgard Carta de aprobación EMA/ CHMP/481120/2012 de fecha 24 de julio de 2012




Versiones vigentes del PMR en evaluación:

La Versión 8.0 es una versión de este PMR-UE elevado previamente que aún sigue bajo evaluación por la Agencia.

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Boigas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



917

**Tabla 3 Descripción del producto**

<b>Nombres de fantasía en la Zona Económica Europea (EEA):</b>	Gardasil/ Silgard
<b>Procedimiento de autorización:</b>	Centralizado
<b>Descripción breve del producto:</b>	
<b>Nombre químico:</b>	Vacunas virales
<b>Resumen del mecanismo de acción:</b>	La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (qHPV) es una vacuna cuadrivalente no infecciosa, y recombinante, preparada a partir de partículas similares al virus (VLP) sumamente purificadas de la proteína de la cápside principal (L1) de los Tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV.
<b>Información importante sobre esta composición:</b>	La vacuna cuadrivalente L1 VLP del virus del papiloma humano (Tipos 6, 11, 16, y 18), consta de partículas similares al virus (VLP) sumamente purificadas del polipéptido de la cápside L1 para los tipos 6, 11, 16, y 18 del virus del papiloma humano. Los polipéptidos de la cápside L1 están expresados individualmente en un huésped levadura, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , mediante un vector de expresión que utiliza el promotor <i>GALI</i> de levaduras inducible por galactosa ( <i>GALIp</i> ) para accionar la expresión genética de L1, y de un terminador <i>ADHI</i> de levadura ( <i>ADHI</i> t) para la terminación de la transcripción y la poliadenilación. Los productos acuosos finales (Recombinantes) VLP L1 monovalentes del virus del papiloma humano 6, 11, 16, y 18 constan de polipéptidos L1 recombinantes para los tipos de virus respectivos, que se han autoensamblado en partículas similares al virus (VLP). Las VLP se aíslan de las células de levadura lisadas mediante técnicas estándar luego de la fermentación. Las VLP sumamente purificadas ( $\geq 96\%$ por SDS-PAGE y tefido Coomassie coloidal) son adsorbidas sobre adyuvante aluminico de Merck sin conservantes. Después de la preparación de los productos de aluminio a granel monovalentes, los graneles se mezclan, diluyéndoselos o concentrándoselos adicionalmente si fuese necesario, para fabricar la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano con las deseadas concentraciones monovalentes.
<b>Indicaciones en la EEA:</b>	
<b>Vigentes:</b>	Gardasil/ Silgard es una vacuna para uso desde los 9 años para la prevención de: - lesiones genitales premalignas (de cuello de útero, vulvares y vaginales), lesiones anales premalignas, cáncer de cuello de útero y de ano relacionados en cuanto a la causa con ciertos tipos oncógenos del virus del papiloma humano (HPV). - verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionados en cuanto a la causa con tipos de HPV específicos. Para obtener información importante sobre los datos que respaldan esta indicación, consulte las secciones 4.4 y 5.1. El uso de Gardasil/ Silgard debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.
<b>Propuestas:</b>	No corresponde.
<b>Posología y vía de administración en la EEA:</b>	
<b>Vigente:</b>	Personas de 9 a 13 años inclusive Gardasil/ Silgard se puede administrar de acuerdo a un programa de 2 dosis (0,5 ml a los 0 y 6 meses) (vea la sección 5.1)

915

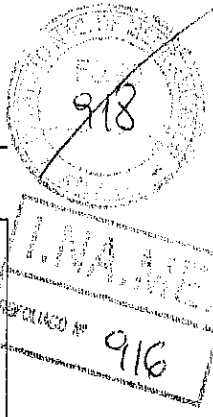
040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial


MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 3 Descripción del producto**

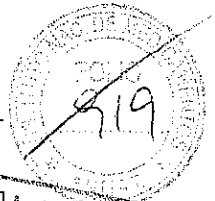
	<p>Si la segunda dosis de la vacuna se administra más temprano que a los 6 meses después de la primera, siempre debe administrarse una tercera dosis.</p> <p><i>Personas de 14 años y mayores</i> Gardasil/ Silgard se debe administrar de acuerdo con un programa de 3 dosis (0,5 ml a los 0, 2, y 6 meses).</p> <p>La segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera, y la tercera se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda. Las tres dosis deben administrarse dentro de un lapso de 1 año.</p> <p>El uso de Gardasil/ Silgard debe cumplir las recomendaciones oficiales.</p> <p><i>Población pediátrica</i> La seguridad y eficacia de Gardasil/ Silgard en niños de menos de 9 años no ha sido establecida. No se dispone de datos (vea la sección 5.1).</p> <p>Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de Gardasil/ Silgard completen el curso de vacunación con Gardasil/ Silgard (vea la sección 4.4).</p> <p>No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.</p> <p><u>Método de administración</u> La vacuna se debe administrar por inyección intramuscular. El sitio preferido es la zona del deltoides del brazo, o la zona anterolateral superior del muslo.</p> <p>Gardasil/ Silgard no se debe administrar intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estos métodos de administración no se recomiendan (vea la sección 6.6).</p>
Propuesta:	No corresponde
<b>Formas farmacéuticas y concentraciones:</b>	
Vigentes:	Suspensión líquida estéril de 0,5 ml para inyección intramuscular en un frasco ampolla o una jeringa prellenada. Cada dosis de 0,5 ml contiene aproximadamente 20 µg de proteína L1 del HPV 6, 40 µg de la proteína L1 del HPV 11, 40 µg de la proteína L1 del HPV 16, y 20 µg de la proteína L1 del HPV 18.
Propuesta:	No corresponde.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Faun. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

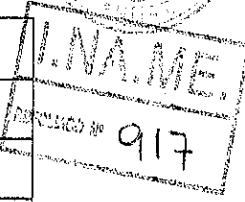
**Confidencial**





**Tabla 3 Descripción del producto**

<b>País y fecha de la primera autorización mundial:</b>	Gardasil: Gabón 30 de marzo de 2006. Silgard: Gabón 30 de marzo de 2006.*
<b>País y fecha del primer lanzamiento mundial:</b>	Gardasil: Estados Unidos de América (EE.UU.), junio de 2006 Silgard: EE.UU., junio de 2006
<b>País y fecha de la primera autorización en la EEA:</b>	Gardasil/ Silgard: 20 de septiembre de 2006
<b>¿Está sujeto el producto a un monitoreo adicional en la UE, según el Artículo 23 de la reglamentación (EC) 726/2004?</b>	Si

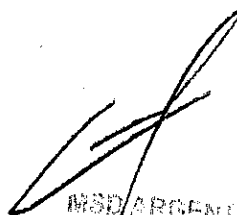


\* El 22 de junio de 2007, con posterioridad a que se estableciera la fecha de nacimiento internacional (es decir, el 1º de junio de 2006 en Méjico), la empresa fue notificada que el Ministerio de Salud Pública en Gabón había otorgado la autorización de comercialización el 30 de marzo de 2006.

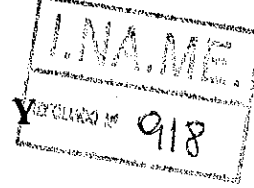
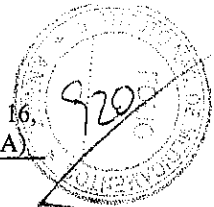
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Delenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## PARTE II ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD

### MÓDULO SI EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INDICACIONES POBLACIONES OBJETIVO

Sustancias activas: vacuna qHPV [tipos 6, 11, 16, y 18] (recombinante, adsorbida)

Productos alcanzados: Gardasil /Silgard

Nombre del titular de la autorización de comercialización/ solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD/ Merck Sharp & Dohme Ltd.

Punto de cierre de los datos para este módulo: 11 de junio de 2014

Número de la versión del PMR cuando este módulo se actualizó por última vez: 8

**Indicación:** Gardasil/ Silgard es una vacuna para ser utilizada desde los 9 años para la prevención de:

- lesiones genitales premalignas (de cuello de útero, vulvares, y vaginales), lesiones anales premalignas, cáncer de cuello de útero y cáncer de ano relacionados en cuanto a su causa con ciertos tipos oncógenos del virus del papiloma humano.
- verrugas genitales (condyloma acuminata) relacionadas en cuanto a su causa con tipos de virus del papiloma humano específicos.

Para obtener información importante sobre los datos que respaldan esta indicación, consulte las secciones 4.4 y 5.1. El uso de Gardasil/ Silgard debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

#### SI.1 Epidemiología de la enfermedad

##### *Incidencia y prevalencia:*

La infección por el virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Más de 50% de los adultos sexualmente activos se infectan con el HPV durante algún momento de su vida [Ref. 5.4: 03Q438]. La incidencia máxima de la infección por el HPV se produce al poco tiempo después del debut sexual, y el riesgo de adquirirla se correlaciona con la cantidad de parejas sexuales que se tiene durante la vida [Ref. 5.4: 03PSY6, 03QDWT]. Las mujeres a fines de su adolescencia y comienzos de la adultez se encuentran ante el mayor riesgo de contraer una infección por el HPV [Ref. 5.4: 03Q0L0, 03PLN7], ya que la actividad sexual temprana tiende a ir acompañada de una alta probabilidad de tener nuevas parejas sexuales, incrementando con ello el riesgo de exposición. Las tasas de incidencia del virus del papiloma humano para infecciones cervicales provenientes de Canadá, Europa, y América Latina indican que la infección incidental es frecuente aún en mujeres de hasta 45 años. Por ejemplo, en un estudio colombiano [Ref. 5.4: 03QD5M], la incidencia acumulada a 5 años de cualquier infección por el HPV en mujeres de 30 a 44 años estuvo por encima de 21,9%, y para mujeres de 25 a 29 años fue de 30%. Ello indica que 1 de cada 5 a 1 de cada 3 mujeres en este grupo de edades tuvo una infección incidente de cuello del útero por el HPV.

La infección por el virus del papiloma humano puede conducir a casos de cáncer de cuello de útero, ano, vagina, vulva, pene, y de orofaringe, lesiones precursoras de cáncer anogenital, verrugas genitales, y a casos de papilomatosis respiratoria recurrente (RRP). La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano está indicada actualmente para algunas de dichas enfermedades.

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Salinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



921

INA.ME.  
REGISTRO Nº 919

El cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo. Se diagnostican aproximadamente 530.000 casos por año [Ref. 5.4: 03RRYJ]. La tasa de incidencia mundial estandarizada por edad es 16 por 100.000 mujeres. La mayor incidencia se informó desde el Caribe (32,6 por 100.000 mujeres) y América Central y del Sur (30,6 y 28,6 por 100.000 mujeres, respectivamente). En Europa, la incidencia varió de 9,0 por 100.000 mujeres en Europa del Norte a 14,5 por 100.000 mujeres en Europa Central y del Este (los datos se resumen de GLOBOCAN 2002).

Se estima que a nivel mundial se producen aproximadamente 24.000 nuevos casos de cáncer de ano [Ref. 5.4: 03RRYJ]. Los análisis de los datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de 1973 a 2000 mostraron que en EE.UU., la incidencia ajustada por edad del cáncer de ano invasivo en hombres aumentó de 0,97 por 100.000 durante el período de 1973 a 1979, a 1,59 por 100.000 durante el período de 1994 a 2000, lo cual representa un 64% de aumento en aproximadamente 2 décadas. Durante el mismo período, la tasa de incidencia en mujeres aumentó de 1,27 a 1,84 por 100.000. Los estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de cáncer de ano ha estado aumentando y continúa creciendo en varias partes del mundo. Tales incrementos en las tasas de cáncer de ano se han observado tanto en hombres como en mujeres. De hecho, las tasas parecen aumentar más rápido en mujeres que en hombres [Ref. 5.4: 03QLQY, 03QMK3, 03QMK8, 03QMKP, 03QNPK, 03R27P, 03R282].

La prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano aumenta rápidamente entre los 15 y los 24 años, y alcanza de un 28% a un 46% [Ref. 5.4: 03QDMX]. En general, las estimaciones de la literatura de Asia, Europa, y las Américas sugieren que la prevalencia promedio de todos los tipos de infecciones de cuello de útero por el HPV en mujeres de edades entre 25 y 49 años varía de aproximadamente 9% en Europa a 24% en América Latina. Los rangos de prevalencia comparables para el HPV 16 y el 18 fueron 0,9% a 6,2% y 0,3% a 2%, respectivamente. Los estimados de prevalencia por lo general no están disponibles para los tipos 6 y 11 del HPV para este grupo de edades. Sin embargo, usando datos del ácido desoxirribonucleico (ADN) del HPV, junto con los datos para verrugas genitales, se estima la prevalencia de los tipos 6 y 11 del HPV en 0,5% a 2% [Ref. 5.3.5.3: 03QFC3].

*Demografía de la población objetivo:*

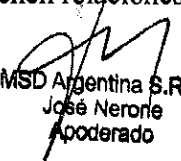
Personas de sexo femenino y masculino de 9 años de edad en adelante.

*Factores de riesgo para la enfermedad:*

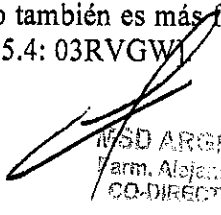
Tal como se detalla a continuación, los factores de riesgo principales para las enfermedades relacionadas con el HPV son comportamientos asociados con la adquisición de una infección por el HPV. Las enfermedades que se detallan a continuación incluyen aquellas para las cuales está indicada actualmente la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano, como así también otras enfermedades relacionadas con el HPV, para las cuales la vacuna no está indicada en la actualidad.

Cáncer de cuello de útero y de ano: Los factores de riesgo asociados con los tipos de cáncer de ano y de cuello de útero incluyen la infección por el HPV, el tabaquismo, la cantidad de parejas sexuales y el comportamiento sexual de dichas parejas, la inmunosupresión, los antecedentes de infecciones transmitidas sexualmente, y edad temprana para la primera relación sexual. Asimismo, se halló que la edad y el uso de preservativo están relacionados con la prevalencia del HPV [Ref. 5.4: 03RTSV]. El cáncer de ano también es más frecuente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres [Ref. 5.4: 03RVGW].

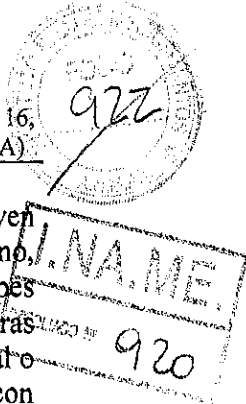
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerón  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Batenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





Tipos de cáncer vulvar y vaginal: Los factores de riesgo para el cáncer vulvar incluyen lesiones preinvasivas (neoplasia intraepitelial vulvar), liquen escleroso, tabaquismo, infecciones transmitidas sexualmente (verrugas genitales/ HPV, HIV, virus del herpes simplex tipo II), inmunocompromiso (por ejemplo, por un implante renal, por HIV), otras afecciones médicas como el lupus sistémico eritematoso, y otros tipos de cáncer anogenital o antecedentes familiares de cáncer anogenital [Ref. 5.4: 03RVJG]. Tal como sucede con todos los tipos de cáncer anogenitales relacionados con el HPV, los factores de riesgo del cáncer vaginal incluyen los relacionados con el comportamiento sexual (inclusive, sin estar limitado sólo a ello, el sexo oral para los tipos de cáncer orofaríngeo). Las lesiones preinvasivas también constituyen factores de riesgo para los tipos de cáncer vaginales.

Cáncer de la orofaringe: Tal como sucede con todos los tipos de cáncer relacionados con el HPV, los factores de riesgo del cáncer de orofaringe incluyen los relacionados con el comportamiento sexual (inclusive, sin estar limitado sólo a ello, el sexo oral para los tipos de cáncer de orofaringe). No se han identificado sistemáticamente lesiones preinvasivas para los casos de cáncer de orofaringe.

Cáncer de pene: La infección por el HPV es un factor de riesgo para el cáncer de pene. La balanopostitis y el liquen escleroso, ambas afecciones inflamatorias crónicas, constituyen factores de riesgo importantes para el cáncer de pene [Ref. 5.4: 03RVHN]. Se ha descubierto que la circuncisión neonatal reduce la incidencia de cáncer de pene, posiblemente porque evita la inflamación crónica.

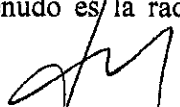
Verrugas genitales: Los factores de riesgo para las verrugas genitales incluyen las que se citaron anteriormente, asociadas con el comportamiento sexual y, por ende, con el riesgo de adquirir una infección por el HPV.

Papilomatosis respiratoria recurrente (RRP): La papilomatosis recurrente juvenil se contrae principalmente por transmisión materna del HPV, ya sea en el útero o al nacer. Entre los adultos, los factores de riesgo para desarrollar RRP también incluyen los factores asociados con la adquisición del HPV, e incluyen: comportamiento sexual oral, cantidad de parejas sexuales durante la vida, y sistema inmunológico inadecuado e inefectivo en respuesta a las proteínas virales [Ref. 5.4: 03RRYK]. Los hombres y las mujeres se ven afectados casi equitativamente por la RRP. No se han hallado asociaciones entre el sexo o la etnia y la incidencia, la prevalencia, el curso de la enfermedad, o la severidad de la RRP. Puede influir un bajo nivel socioeconómico, ya que se halló que la RRP es mucho más frecuente en niños canadienses que viven por debajo del nivel de pobreza [Ref. 5.4: 03RTSF]

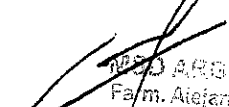
*Principales opciones de tratamiento:*

La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano es una vacuna profiláctica y no está indicada para tratar ninguna enfermedad o afección. En la actualidad se encuentran disponibles dos vacunas profilácticas contra el HPV (las vacunas bivalente y la cuadrivalente) en prevención de las enfermedades provocadas por dicho virus. Ambas vacunas están dirigidas a los tipos de HPV de alto riesgo, el 16 y el 18, responsables de aproximadamente 70% de los casos de cáncer de cuello de útero en todo el mundo. La vacuna cuadrivalente es la única vacuna disponible en la actualidad que también está dirigida a los tipos 6 y 11 del HPV, que son la causa de las verrugas genitales. El tratamiento de las lesiones precancerosas/ tipos de cáncer asociados con la enfermedad provocada por el HPV (por ejemplo, el cáncer de cuello de útero) por lo general implican la remoción del tejido de la lesión precancerosa/ cancerosa y, a menudo, del tejido circundante. Para el cáncer, el tratamiento a menudo es la radioterapia y, algunas veces, también la quimioterapia. Las

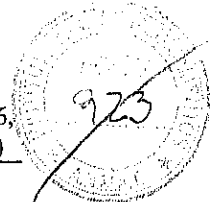
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

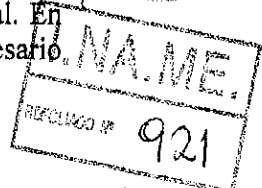
Confidencial

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Fam. Alejandro H. Zalenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





verrugas genitales se pueden eliminar quirúrgicamente o con tratamiento químico local. En algunos casos, las verrugas pueden volver a aparecer después del tratamiento y es necesario repetirlo.



**Mortalidad y morbilidad (historia natural):**

La mortalidad de cáncer de cuello de útero varía ampliamente según las diferentes poblaciones. La mortalidad mundial estandarizada por edad del cáncer de cuello de útero fue de 9 por 100.000 mujeres. La mortalidad estandarizada por edad en regiones más desarrolladas fue de 4 por 100.000 mujeres, respecto a 11,2 por 100.000 mujeres en regiones del mundo menos desarrolladas. La mayor mortalidad se halló en la región de África del Este, más de 34 por 100.000 mujeres (datos resumidos de la base de datos Globocan 2002 de la International Agency for Research on Cancer [*Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer*]).

No se dispone de estimaciones de mortalidad mundiales para otros tipos de cáncer relacionados con el HPV. En EE.UU. en 2013, la cantidad prevista de muertes por cáncer anal, vaginal, vulvar, y de la cavidad bucal/ faringe son 880, 840, 990, y 7.890, respectivamente [Ref. 5.4: 03RVHG].

**SI.2 Medicaciones concomitantes en la población objetivo**

Los tratamientos potencialmente concomitantes empleados por la población objetivo serían los que se tratan en la Sección SVII.4 Interacciones identificadas y potenciales. Dicha lista es la siguiente: vacuna contra la hepatitis B (recombinante); vacuna contra el tétano, la difteria, y la tos ferina - pollo inactivada (Tdap-IPV); vacuna de conjugados meningocócicos, y la vacuna Tdap; tratamientos anticonceptivos; tratamientos antiinflamatorios no esteroides, e inmunosupresores.


**SI.3 Comorbilidades importantes halladas en la población objetivo**

La población objetivo consta de mujeres por lo general sanas de edades entre 9 y 45 años, y varones generalmente sanos de edades entre 9 y 26 años. Por lo tanto, las comorbilidades en la población objetivo son las de la población general de sexo femenino y masculino en el rango de edades indicado.


Sin embargo, se pueden atribuir equivocadamente a la vacunación afecciones mediadas por el sistema inmunológico que comúnmente se producen en personas sanas. Un estudio de cohortes de una base de datos electrónica de registros médicos en una organización de mantenimiento de la salud de los Estados Unidos, antes de la implementación de la vacunación contra el HPV, mostró que las consultas en salas de guardia u hospitalizaciones por asma, alergia, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de la tiroides, lupus sistémico eritematoso (SLE), esclerosis múltiple (MS), y neuritis óptica probablemente se observen por pura coincidencia [Ref. 5.4: 03QGVM].

Por ende, resultará difícil determinar si la asociación temporal de estos eventos con la vacunación es fortuito o potencialmente causal.

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonae  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



324  
I.N.A.M.E.  
REGISTRO N° 922

## MÓDULO SII PARTE PRECLÍNICA DE LA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD

Sustancias activas: vacuna cuadrivalente (recombinante, adsorbida) contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV  
Producto alcanzado: Gardasil/ Silgard  
Nombre del titular de la autorización de comercialización/  
solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD/ Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Punto de cierre de los datos para este módulo: 30 de noviembre de 2011  
Número de la versión del PMR cuando se actualizó este módulo por última vez: 7

**Tabla 4 Resumen de los hallazgos de seguridad importantes de los estudios preclínicos**

Hallazgos de seguridad clave (de los estudios preclínicos)	Relevancia para el uso en seres humanos
Ninguno	Ninguna

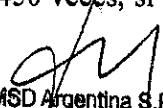
### Conclusiones de los datos preclínicos

Los estudios de seguridad preclínica de la vacuna cuadrivalente contra el HPV en animales demostraron que no se registró ningún efecto adverso serio. Se llevó a cabo una serie de 6 estudios preclínicos según las Buenas Prácticas de Laboratorio para avalar la seguridad, continuar el desarrollo, y la autorización de la vacuna cuadrivalente recombinante contra el HPV (Tipos 6, 11, 16, y 18), vacuna a la cual se hace referencia asimismo como a la vacuna cuadrivalente contra el HPV (Tipos 6, 11, 16, y 18) recombinante de 20/40/40/20 µg por dosis. Dichos estudios se llevaron a cabo en etapas diferentes del desarrollo preclínico y clínico de esta vacuna, e incluyen un estudio de toxicidad de dosis única en ratones, un estudio de toxicidad de dosis única en ratas, un estudio de toxicidad de dosis repetida en ratones, un estudio de toxicidad en el desarrollo y la reproducción en ratas, un estudio de fertilidad en los machos en ratas, y un estudio de tolerancia local en conejos. Estos estudios cumplen con las recomendaciones que figuran en la "Nota para la Orientación sobre Análisis de Farmacología y Toxicología Preclínica de las Vacunas" [Ref. 5,4; 093PVNV] de la European Medicines Agency [Agencia de Medicamentos Europea], y en las "Guías sobre Evaluación Preclínica de las Vacunas" [Ref. 5.4: 03PVNW] de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

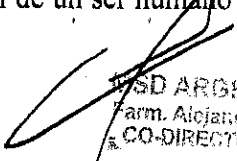
En los estudios de toxicidad de dosis única tanto en ratones como en ratas, la vacuna cuadrivalente contra el HPV se administró como una dosis única que representó ser aproximadamente 1.200 veces mayor en ratones y 300 veces mayor en ratas (si se asume un peso corporal humano promedio de 75 kg). Esto se corresponde con una dosis 800 veces mayor en ratones y 200 veces mayor en ratas, si se asume que el peso corporal promedio de una niña adolescente es de 50 kg. La vacuna resultó bien tolerada, y no hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento en la mortalidad, los signos físicos, ni el peso corporal durante el período de observación de 14 días.

En el estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratones, la vacuna qHPV fue administrada en 3 dosis, separadas por 3 semanas una de otra. El período de observación de los ratones fue de 10 semanas. Sobre la base del peso corporal, la dosis de vacuna administrada a los ratones tuvo un margen de seguridad, respecto a la dosis proyectada para seres humanos de hasta aproximadamente 1.450 veces, si se asume que el peso corporal de un ser humano adulto es

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Naroné  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonae  
CO-DIRECTOR TÉCNICO




925  
INAM  
REVISADO 923

de 75 kg, y de aproximadamente 1.000 veces si se asume un peso corporal de una niña adolescente de 50 kg. No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre la mortalidad, los signos físicos, el peso corporal, el consumo de alimentos, los parámetros hematológicos, o los parámetros de bioquímica sérica. Los efectos relacionados con el tratamiento incluyeron una inflamación leve en los sitios de inyección, e hiperplasia en los ganglios linfáticos de drenaje. Sin embargo, no hubo ningún incremento relacionado con el tratamiento en el daño general en los sitios de inyección para la vacuna qHPV, respecto a los animales a los cuales se administró un control placebo adyuvante de aluminio. Estas observaciones son de prever en una vacuna, y son indicativas de una respuesta inmunológica en curso.

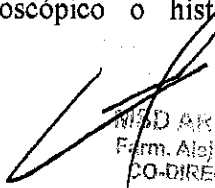
En el estudio de toxicidad en la reproducción y el desarrollo en ratas hembra, la vacuna qHPV se administró antes de la cópula, y durante la gestación y la lactancia, a fin de evaluar los efectos potenciales de la vacuna sobre el desarrollo, el crecimiento, el comportamiento, el desempeño reproductor, y la fertilidad de la cría. El diseño del estudio se desarrolló con referencia al Proyecto de Orientación para la Industria referido a "Consideraciones para los Estudios de Toxicidad en el Desarrollo para Vacunas Preventivas y Terapéuticas para Indicaciones de Enfermedades Infecciosas" [Ref. 5.4: 03PVNT] emitido por el Centro para la Evaluación y la Investigación de Productos Biológicos de la Food and Drug Administration de EE.UU., y las Pautas S5A [Ref. 5.4: 03PVNY] emitidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización. Basándose en el peso corporal, la dosis de la vacuna administrada a las ratas tuvo un margen de seguridad de aproximadamente 300 veces respecto a la dosis proyectada en seres humanos, si se asume un peso corporal adulto de 75 kg, o aproximadamente de 200 veces, si se asume un cuerpo de una niña adolescente de 50 kg. No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre la mortalidad, los signos físicos, el aumento de peso corporal promedio, o el consumo de alimentos durante el estudio, y no hubo ningún cambio macroscópico relacionado con el tratamiento en la necropsia. En la cría, no hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre la supervivencia del embrión o del feto, la relación de sexo, la morfología macroscópica de la placenta, ni el peso fetal promedio. No hubo ninguna anomalía fetal externa, visceral, coronal, o esquelética relacionada con el tratamiento. No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre la morfología externa de la cría al nacer, signos físicos, supervivencia, o pesos corporales. Además, no hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre los signos en el desarrollo, el comportamiento, el desempeño en la reproducción, o la fertilidad de la cría. La vacuna qHPV indujo una respuesta de anticuerpos específica contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV en ratas preñadas. Los anticuerpos contra los 4 tipos de HPV fueron transferidos a la cría durante la gestación y, posiblemente, la lactancia. Los anticuerpos transferidos pasivamente persistieron hasta el período posterior al destete, hasta el Día 77 posterior al nacimiento, cuando se midieron por última vez.

En el estudio de fertilidad en machos, la vacuna qHPV fue administrada a ratas macho 1 o 3 veces antes de la cópula. Basándose en el peso corporal, la dosis de la vacuna administrada a las ratas tuvo un margen de seguridad de aproximadamente 300 veces respecto a la dosis proyectada en seres humanos, si se asume un peso corporal del adulto de 75 kg, o de aproximadamente 200 veces, si se asume un peso corporal de una niña adolescente de 50 kg. Durante el estudio no se produjo ninguna muerte no programada, y no hubo observaciones relacionadas con el tratamiento, signos físicos, cambios en el aumento de peso corporal promedio, o ingesta de alimentos. No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento en el desempeño reproductor incluidos, fertilidad, recuento espermático, y motilidad de los espermatozoides. No se produjo ningún cambio macroscópico o histomorfológico

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

Confidencial

  
MSD Argentina S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Salinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



926  
I.N.A.M.  
924

relacionado con el tratamiento y tampoco hubo efectos relacionados con el tratamiento en los pesos de los testículos. La vacuna qHPV indujo las respuestas de anticuerpos prevista contra los 4 tipos de HPV luego de 1 o de 3 inyecciones intramusculares. Sobre la base de estos hallazgos, la dosis de la vacuna qHPV en seres humanos no alteró los parámetros de fertilidad en ratas macho.

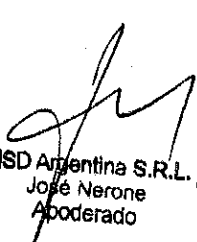
En el estudio de tolerancia local en conejos, la vacuna qHPV fue administrada como dosis intramuscular única seguida por una observación de 14 semanas. Sobre la base del peso corporal, la dosis de la vacuna administrada a los conejos tuvo un margen de seguridad de hasta 40 veces respecto a la dosis proyectada para seres humanos, si se asume un peso corporal del adulto de 75 kg, o de hasta 30 veces si se asume un peso corporal de una niña adolescente de 50 kg. Cuatro (4) formulaciones de vacuna diferentes que contenían cantidades diferentes de cada una de las 4 VLP resultaron bien toleradas. No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento en la mortalidad, los signos físicos, o el peso corporal durante el período de observación de 14 días. La severidad de la reacción histopatológica local fue de muy leve a leve, y fue bien similar a la causada por el control placebo de adyuvante de aluminio.

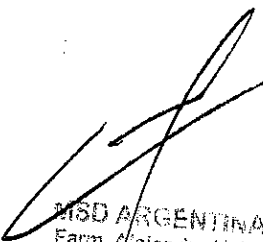
En conclusión, los estudios de seguridad preclínicos de la vacuna cuadrivalente contra el HPV (qHPV) en animales demostraron que no hubo ningún efecto adverso serio. Los únicos efectos relacionados con el tratamiento que se observaron fueron indicativos de la respuesta inmunológica prevista contra los componentes de la vacuna. Es importante destacar que no hubo ningún efecto sobre la reproducción en hembras ni en el desarrollo fetal. Los estudios preclínicos avalan la administración segura de esta vacuna en seres humanos.

**Tabla 5 Resumen de las inquietudes de seguridad importantes provenientes de los datos preclínicos**

Riesgos importantes identificados	Ninguno
Riesgos potenciales importantes	Ninguno
Información faltante	Ninguna

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado **Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

