



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

1080

Asimismo, a lo largo del proyecto de disposición (considerando, artículo primero y Anexo) se consigna "MSD ARGENTINA SA" siendo que el nombre correcto es "MSD ARGENTINA SRL".

DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS

DIRECCIÓN DE ASUNTOS SANITARIOS

Buenos Aires, *20 de Agosto* de 2015.

Consta de *1080* fojas útiles, inclusive.

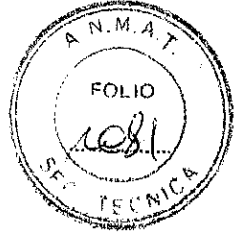
DICTAMEN N° 1001345/15

lp

Abog. ENRIQUETA M. PEARSON
Directora de Asuntos Sanitarios
Dirección General de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.



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



Expte: 1-47-346-13-4

Ref: MSD ARGENTINA S.R.L.

DIR. DE EVALUACIÓN Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS

Lic. Cecilia Rodríguez

Se remite a esa Dirección el expediente de la referencia a fin de notificar las correcciones a efectuar sobre el acto administrativo a fs. 1066. El /los error/es se detallan a continuación:

- Corregir la razón social, según lo solicitado por la Dirección General de Asuntos Jurídicos.
- En Anexos I y III corregir la dirección del domicilio del establecimiento elaborador.
- Se omitió agregar "provincia de Buenos Aires" en el ítem Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio.
- En el ítem indicación/es autorizada/s, no debe dejarse el espacio en blanco.
- Las indicaciones descriptas en el ítem Indicaciones no coinciden con las mencionadas en el prospecto de fojas 843.
- En el ítem Forma de conservación se omitió la frase "Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad".

Asimismo se informa que el dictamen nº 1345/15 de la Dirección General de Asuntos Jurídicos advierte: "...que en los rótulos la indicación se consignó como titular (responsable de la importación y comercialización del producto) a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC, cuando debió consignarse MSD ARGENTINA S.R.L."

COORDINACIÓN DE GESTIÓN TÉCNICA

A.N.M.A.T. 21 AGO. 2015

Nota Nº: 1134

mr

Ing. María Elena Lotterriere
COORDINADORA TÉCNICA
DIRECCIÓN NACIONAL
A.N.M.A.T.

I. N. A. M. E.
MESA DE ENTRADAS
25 AGO 2018
ENTRADA - B. S. A.



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



Expte N°: 1-47-346-13-4

A DIRECCION NACIONAL

INAME

Farm. Raquel Méndez

S ____ / ____ D

Se remite el expediente de la referencia con la corrección del proyecto de Disposición adjunto a foja 1066 para su consideración y demás efectos.

**DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL
DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS.**

C.A.B.A., 4 de mayo 2015

Lic. María Cecilia Rodríguez
Directora de Evaluación y Control
de Biológicos y Radiofármacos
Instituto Nacional de Medicamentos



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



Expte. 1-0047-0346-13-4

A DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS


Dra. Nora Donato:

S ___ / ___ D

Se sugiere el pase a la Dirección General de Asuntos Jurídicos del expediente de la referencia para su evaluación y posterior informe dentro del área de su competencia.

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
C.A.B.A.

7 SEP 2015


Farm. RAQUEL MENDEZ
DIRECTORA NACIONAL
INAME-ANMAT

I. N. A. M. E.
MESA DE ENTRADAS
08 SEP 2015
~~ENTRADA~~ - SALIDA

3707 175871

06 SEP 05

RECIBO DE ENTREGA



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



EXPT. N°: 1-47-346-13-4
MSD ARGENTINA S.R.L.
S/ REGISTRO DE VACUNA

SR. ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

Ing. ROGELIO LOPEZ

S _____ / _____ D

Habiéndose examinado el proyecto de disposición obrante a fs. 1066 y teniendo en cuenta que ha sido confeccionado en un todo de acuerdo con lo dictaminado oportunamente por esta Dirección General de Asuntos Jurídicos en su dictamen n° 001345/15, obrante a fs. 1073/1079, no se evidencian reparos de orden legal y/o formal respecto del mismo, por lo que se elevan los presentes obrados al Sr. Administrador Nacional, con el visado del aludido acto dispositivo como constancia de su intervención.

DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURIDICOS.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, *10 de febrero* de 2015.-

Consta de *1084* fojas útiles inclusive.-

DICTAMEN N° **001504/15**

pcl


Abog. ENRIQUETA M. PEARSON
Directora de Asuntos Sanitarios
Dirección General de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.

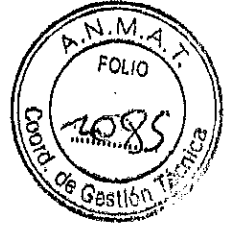
SECRET

11 SEP 2015

A.M.M.A.T.



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



Expte: 1-47-346-13-4

Ref: MSD ARGENTINA S.R.L.

DIR. DE EVALUACIÓN Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS
Lic. Cecilia Rodríguez

Se remite a esa Dirección el expediente de la referencia a fin de notificar las correcciones a efectuar sobre el acto administrativo a fs. 1066. El /los error/es se detallan a continuación:

- En el ítem "Indicación/es Autorizadas" no deben dejarse espacios en blanco entre indicación e indicación.
- El Anexo III no coincide con el Anexo I.

Se reitera que el dictamen nº 1345/15 de la Dirección General de Asuntos Jurídicos advierte: que en los rótulos la indicación se consigno como titular (responsable de la importación y comercialización del producto) a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC, cuando debió consignarse MSD ARGENTINA S.R.L.

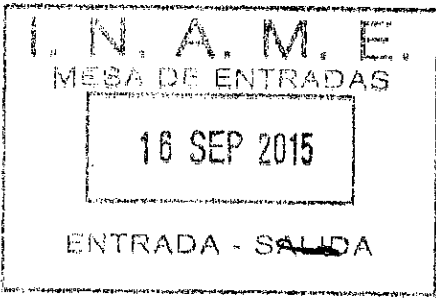
COORDINACIÓN DE GESTIÓN TÉCNICA

A.N.M.A.T.

Nota Nº: 1243

mr

Ing. María Elena Laherrère
COORDINADORA TÉCNICA
DIRECCIÓN NACIONAL
A.N.M.A.T.





"2015-Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"



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

Expte N°: 1-47-346-13-4

A DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS

Dra. Nora Donato:

S. ___ / ___ D

Mediante la presente, esta Dirección informa que no hará la corrección a la Disposición indicada en el informe a fojas 1085 punto 1 (uno), debido a que no es pertinente: las indicaciones quedarían ilegibles al sacar el correcto punto y aparte entre ellas.

Asimismo, el punto 2 a fojas 1085 ha sido modificado tal como se indica en el informe.

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
C.A.B.A., 21/09/2015

Lic. María Cecilia Rodríguez
Directora de Evaluación y Control
de Biológicos y Radiofármacos
Instituto Nacional de Medicamentos





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



Expte N°: 1-47-346-13-4

A DIRECCION NACIONAL

INAME

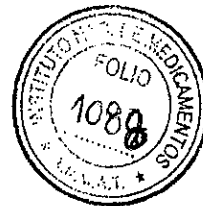
Farm. Raquel Méndez

S ____ / ____ D

Se remite el expediente de la referencia con la corrección del proyecto de Disposición adjunto a foja 1066 para su consideración y demás efectos.

DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL
DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS.
C.A.B.A., 21/9/2015
em

Lic. María Cecilia Rodríguez
Directora de Evaluación y Control
de Biológicos y Radiofármacos
Instituto Nacional de Medicamentos



"2015-Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"



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

Expte N°: 1-47-346-13-4

A DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS

Dra. Nora Donato:

S ___ / ___ D

Se eleva el expediente de la referencia con el proyecto de Disposición adjunto a foja 1066, para su consideración y demás efectos.

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
C.A.B.A.

22 SEP 2015


Farm RAQUEL MENDEZ
DIRECTORA NACIONAL
INAME-ANMAT

I. N. A. M. E.
MESA DE ENTRADAS
23 SEP 2015
ENTRADA - SALIDA

MESA DE ENTRADAS
23 SEP 2015
ENTRADA - SALIDA



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



EXPTE. Nº: 1-47-346-13-4
MSD ARGENTINA S.R.L.
S/ REGISTRO DE VACUNA

SR. ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

Ing. ROGELIO LOPEZ
S _____ / _____ D

Habiendo esta Dirección General de Asuntos Jurídicos tomado la intervención de su competencia, de lo que da cuenta lo dictaminado oportunamente a fs. 1073/1079 y teniendo en cuenta que la Secretaría Técnica de esta Administración remitió las actuaciones al Departamento de Despacho a fin que enmendara el proyecto de Disposición obrante a fs. 1066 y toda vez que el referido Departamento ha procedido a realizar las correcciones solicitadas; no se formulan objeciones de orden legal y/o formal por lo que se elevan las presentes actuaciones al Sr. Administrador Nacional con el visado del aludido acto dispositivo como constancia de su intervención.

DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURIDICOS.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 30 de Septiembre de 2015.-

DICTA. Nº 1089 fojas útiles inclusive.-

pcl Nº 001689/S


Dra. Nora A. Donato
DIRECTORA GENERAL
DE ASUNTOS JURÍDICOS
A.N.M.A.T.

Secretaría Técnica

5 OCT 2015

REGISTRO
10 OCT 2015
A.N.M.A.T.

PAGE A: Dpto de Inspección
A sus efectos
DEPTO. DE REGISTRO Y ASISTENTES FIELS. REGISTRARIOS Y LIBERALES
MUNICIPIO ANDES 21/11/15

ta

Andrés
Farm. ANDREA V. RIZY
Jefe de Departamento de Registro
Dirección de Gestión de Información Técnica
ANDES



"2015 - AÑO DEL BICENTENARIO DEL CONGRESO DE LOS PUEBLOS LIBRES"



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

DISPOSICIÓN N° 9441

BUENOS AIRES, 11 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-346-13-4 del Registro de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva vacuna de nombre comercial SILGARD VPH y nombre genérico VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18 que será importada a la República Argentina.

Que lo solicitado se encuadra en la Disposición N° 705/05 la cual se aplica a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas sometidas al trámite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

lp. mer

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



DISPOSICIÓN N° **9441**



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

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la que informa que a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en su informe; b) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; según consta en su informe; c) el establecimiento de la firma MSD ARGENTINA S.R.L. demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que respecto de la información preclínica dicho Instituto ha emitido el informe a fojas 1022 a 1035, considerada aceptable.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal y vigente.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración ha tomado la intervención de su competencia.

Rp. *neh*
[Signature]

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



"2015 - AÑO DEL BICENTENARIO DEL CONGRESO DE LOS PUEBLOS LIBRES"

DISPOSICIÓN N° 944 1



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

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 , 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SILGARD VPH y nombre genérico VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a los solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2. VAC, por MSD ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado, que como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, prospecto/s e información para el paciente obrantes a fojas 825 a 902, desglosándose las fojas 825 y

Rp.

12/12

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



DISPOSICIÓN N° 9441



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

826 para rótulos, y los obrantes a fojas 831 a 850 para prospectos y 851 a 854 para información para el paciente; figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.-Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente, y contar con la aprobación del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) por el departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTICULO 6º.- Establécese que la firma MSD ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

Rp

ru

Oliver

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL.
DES-PACHO-ANMAT



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

DISPOSICIÓN N° 9441

ARTICULO 7º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

ARTICULO 9º.- La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTICULO 10º.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos, rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

Expediente N°1-0047-0000-346-13-4

DISPOSICIÓN N° 9441

Rp. NR
S

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

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: **9441**

Nombre comercial: SILGARD VPH

Nombre/s genérico/s: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: Merck Sharp & Dohme Corp., 770 Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania, Estados Unidos.
Elaboración de producto terminado.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: MSD ARGENTINA S.R.L., Calle 9 S/N- Ruta 8 km 60- Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: SILGARD VPH

Clasificación ATC: J07BM01

Indicación/es autorizada/s: La vacuna SILGARD VPH es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

Rp. *ndw*



Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

9441

-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.

Genérico/s: Cada monodosis 0,5 ml de vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18 contiene: proteína L1 del HPV 6 20 mcg; proteína L1 del HPV 11 40 mcg; proteína L1 del HPV 16 40 mcg; proteína L1 del HPV 18 20 mcg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: Cada monodosis 0,5 ml de vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18 contiene: proteína L1 del HPV 6 20 mcg; proteína L1 del HPV 11 40 mcg; proteína L1 del HPV 16 40 mcg; proteína L1 del HPV 18 20 mcg.

pp. Nch

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

Excipientes: aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 225 mcg; cloruro de sodio 9,56 mg; L-histidina 0,78 mg; polisorbato 80 50 mcg; borato de sodio 35 mcg y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Origen del producto: Biotecnológico.

Vía/s de administración: Inyectable Intramuscular

Envase/s Primario/s: Frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I con tapón teflonado y precinto de aluminio. Jeringa de vidrio tipo I con cierre elastomérico.

Presentación: envases conteniendo 1, 5, 10 o 20 frascos ampollas monodosis; ó 1, 5, 10 o 20 jeringas prellenadas.

Período de vida útil: treinta y seis (36) meses.

Forma de conservación: Conservar entre 2-8° C. No congelar. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.

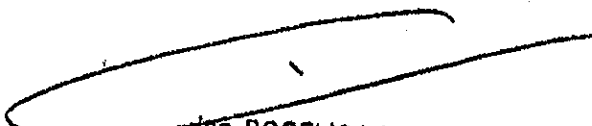
Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-346-13-4

DISPOSICIÓN N° 9441

Rp

RR


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

Juu
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 9441

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

Rp
rc

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

9441

11 NOV. 2015

I.N.A.M.E.

843

AN.M.A.T.
FOLIO
1099
DPTO. DESPACHO

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.

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Néron
Aprobado

MSD ARGENTINA SRL
Eduardo H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

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 periodo 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.

querimientos 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

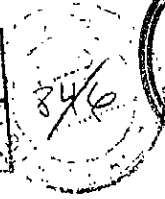
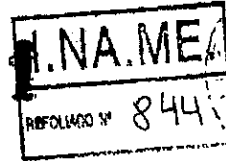
Agitar bien antes de usar. Fije la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa conforme al protocolo estándar.

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

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

944

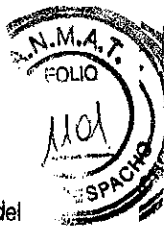


Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944

I.N.A.M.E.
845



Si el envase contiene 2 agujas de diferente longitud, elija la más apropiada para asegurar una administración 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.

MV


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

Open
GECIVIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

9441



La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario de cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y SILGARD VPH no proporciona 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.

hV


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944 1

I.N.A.M.E.
RESOLUCIÓN N° 847



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 los ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-VPV más bajas 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 18 a 26 años y el 31,2% de las mujeres de 24 a 45 años que recibieron SILGARD VPH utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo 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

mv

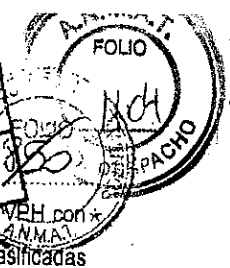

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aprobado


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

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO ANMAT

944

I.N.A.M.E.



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 ¹ , Síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en la extremidad
	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

* Acontecimientos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

¹ Durante los ensayos clínicos, se observó mareo como una reacción adversa frecuente en mujeres. En hombres, no se observó mareo con una frecuencia mayor en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo.

HIV


MSD Argentina S.R.L.
José Narone
Apoderado


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

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor en las extremidades.

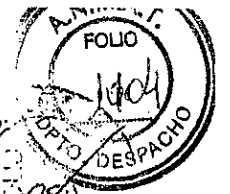
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: pirexia.

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

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

944



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 (0,08%) 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 13.817 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) 4654-6648/4858-7777

PRESENTACIONES

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

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.

WV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerpone
Apoderado

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

Cecilia

CÉCILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

9440

I.N.A.M.E.
N° 850

ANMAT
FOLIO 1105
DESPECHO

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

Director Técnico: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT:

WPC-V501-112013

MV


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
Carr. Alejandro H. Balónas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944 1

I.N.A.M.E.
REGISTRO N° 851.853

A.N.M.A.T.
FOLIO
1106
DESPACHO

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 caída. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

M ✓

[Firma]
MSO Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

[Firma]
MSO ARGENTINA SRL
Firma: Alejandro H. Balonas
CEO-DIRECTOR TÉCNICO



CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944

1.NA.ME.
VACUNAS N° 852

854

FOLIO 1107
DESPACHO

- 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 Papanicolaú/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

Handwritten mark

Handwritten signature
MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Handwritten signature
MSD ARGENTINA SRL
Fam. Alejandro H. Balónas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944

IN.A.M.E.
853



SILGARD VPH se administra como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo preferentemente 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, plegar, 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

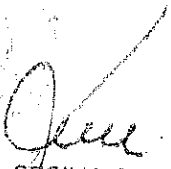
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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 SRL
Fabr. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL.
DESPACHO-ANMAT

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. Summertown 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

mw

[Signature]
MSD Argentina S.R.L.
José Narone
Apoderado

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

44 I.N.A.M.E.
REGISTRO N° 854

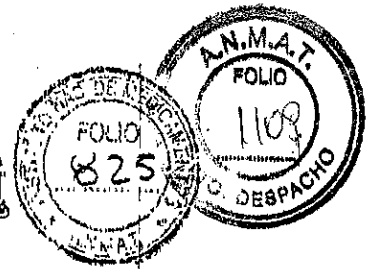
A.N.M.A.T.
FOLIO 1108
DESPACHO



Jesse

DÉCILA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944 1

**PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE SECUNDARIO**

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

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

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

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

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

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

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

Vio.:

Lote N°:

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

MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado

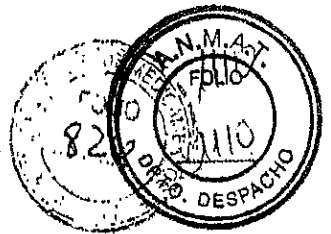
MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

MV



CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944

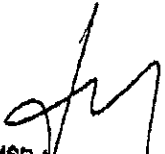


PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE PRIMARIO*

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

Vto.:
Lote N°:

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


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

nv



Cecilia

CÉCILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL.
DESPACHO-ANMAT

PROSPECTO PARA EL PRESCRIPTOR

SILGARD VPH®

VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL

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

Suspensión inyectable - Via 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 1896)) 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.

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Gerente

MSD ARGENTINA SRL
Fabr. Alejandro K. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

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

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

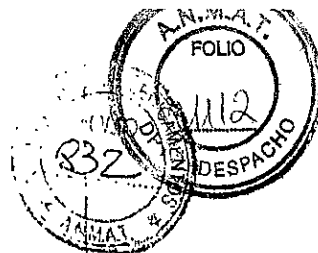
Eficacia en mujeres naïve a/las tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

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 a/las 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.

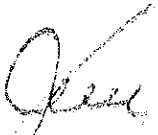
9441



MU


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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



CÉCILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

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
			(92.9, 100.0)			(93.5, 99.8)
	8487	8460		8493	8464	
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	0	29	100	2**	64	96.9
			(86.5, 100.0)			(88.4, 99.6)
	8487	8460		8493	8464	
AIS relacionado al HPV 16/18	0	6	100	0	7	100
			(14.8, 100.0)			(30.6, 100.0)
	8487	8460		8493	8464	

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

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

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

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

Al final del estudio y en protocolos combinados

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

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

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

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

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

MSD Argentina S.R.L.
José Néron
Apoderado

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

MV

Jesu

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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 Nérona
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Fabr. Alejandro H. Bakonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Jee

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

9441



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

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

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

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

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

Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de SILGARD VPH sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales, independientemente de los tipos de HPV causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al HPV (naïve a 14 tipos frecuentes de HPV y con un PAP negativo al día 1), SILGARD VPH redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Dlatérmica 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.

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aprobado

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

Open

ICECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944 1

836



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, 61.0 ±
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	16	39.9%	<0, 76.8 ±
Especies A5 (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.6 ±
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.

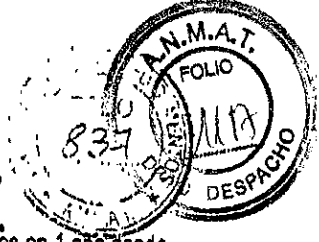
nv

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Fam. Alejandra H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Ke

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



944

Eficacia en mujeres naïve a 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 a 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; 56,2).

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

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

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

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

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

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

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

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Gerente

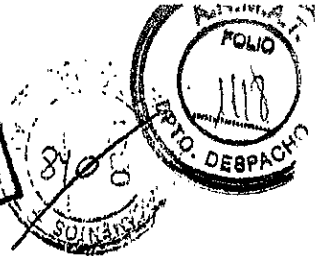
MSD ARGENTINA SRL
Firma: Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Open

CECILIA CASTAÑO
COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944 1

I.N.A.M.E.
 RESOLUCION N° 838



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 acumulado), 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 (39,8; 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 81% de individuos HSH) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

MV

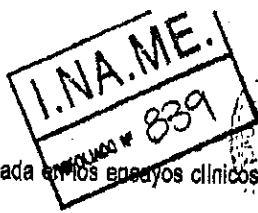
[Signature]
 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado

[Signature]
 MSD ARGENTINA S.R.L.
 Fann. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

944



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

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

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

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

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

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

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

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

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerón
Apoderado

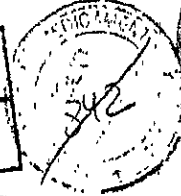
MSD ARGENTINA SRL
Eduardo H. Balonás
CO-DIRECTOR TÉCNICO



CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO ANMAT

9441

I.N.A.M.E.
REFOJUNDO N° 840



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 Lumíplex (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 epitopo 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.

mv

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

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

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

9441

I.N.A.M.E.

INFORMES Nº 841



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)

MV

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

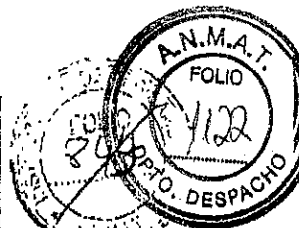
MSD ARGENTINA SKL
Firm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

9441

I.N.A.M.E.
REFOLIO N° 842



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 GMT's 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 GMT's anti-HPV observadas 1 mes después de la dosis 3.

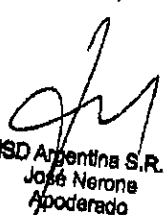
Datos preclínicos sobre seguridad

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.

m ✓


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

Cecilia

CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL.
DESPACHO-ANMAT



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

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-346-13-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 9441, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2. VAC por MSD ARGENTINA S.R.L. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SILGARD VPH


Nombre/s genérico/s: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: - Merck Sharp & Dohme Corp., 770 Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania, Estados Unidos. Elaboración de producto terminado.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: MSD ARGENTINA S.R.L., Calle 9 S/N- Ruta 8 km 60- Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Rp. NCB



Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: SILGARD VPH

Clasificación ATC: J07BM01

Indicación/es autorizada/s: La vacuna 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.

Genérico/s: Cada monodosis 0,5 ml de vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18 contiene: proteína L1

Rp. *aa*



DECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

del HPV 6 20 mcg; proteína L1 del HPV 11 40 mcg; proteína L1 del HPV 16 40 mcg;
proteína L1 del HPV 18 20 mcg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: Cada monodosis 0,5 ml de vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 Y 18 contiene: proteína L1
del HPV 6 20 mcg; proteína L1 del HPV 11 40 mcg; proteína L1 del HPV 16 40 mcg;
proteína L1 del HPV 18 20 mcg.

Excipientes: aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 225
mcg; cloruro de sodio 9,56 mg; L-histidina 0,78 mg; polisorbato 80 50 mcg; borato de
sodio 35 mcg y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Origen del producto: Biotecnológico.

Vía/s de administración: Inyectable Intramuscular

Envase/s Primario/s: Frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I con tapón teflonado y
precinto de aluminio. Jeringa de vidrio tipo I con cierre elastomérico.

Presentación: envases conteniendo 1, 5, 10 o 20 frascos ampollas monodosis; o 1, 5,
10 o 20 jeringas prellenadas.

Período de vida útil: treinta y seis (36) meses.

Forma de conservación: Conservar entre 2-8° C. No congelar. Mantener el envase
cerrado, protegido de la luz y la humedad.

Rp

RM

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT



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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Se extiende a MSD ARGENTINA S.R.L. el Certificado N° **57816**, en la

Ciudad de Buenos Aires, a los **11** **1 NOV. 2015** días del mes de _____ de

_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-346-13-4

DISPOSICIÓN (ANMAT) N° **9441**

Rp

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

Buenos Aires, 11.11.2015

Se deja constancia que se agregan 2 copias completas y 1 (una) copia de disposición acompañada de Rot. y Prep. Instrucción de uso y Certificado original de la Dirección Anmat N° 9441/15

Cecilia
CECILIA CASTAÑO
ES COPIA DEL ORIGINAL
DESPACHO-ANMAT

Cecilia Castaño
CECILIA CASTAÑO
Despacho - ANMAT

LEANDRO DA CRUZ

DISP. / ANEXO / ROT. y PREP. / CERTIFICADO

[Handwritten signature]

Fecha de recepción

30103P3

Fecha 17.11.15

ANMAT N°

Buenos Aires 18 NOV 2015

PAGE A REGISTRO PARA SU CONOCIMIENTO
ANMAT, MESA DE ENTRADAS

BASE A: ARCHIVO

Expte N° 1-47-345/13-4
DEPTO. DE REGISTRO Y ASUNTOS REGISTRAR. Y DEL. Y DEL. A.S.

BUENOS AIRES, 20.11.15

[Handwritten signature]
ALEJANDRO DI GESU
DEPTO. MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T.

Farm. ANDREA V. REY
Jefe de Departamento de Registro
Dirección de Gestión de Información Técnica
A.N.M.A.T.