



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000033-23-2

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000033-23-2 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. solicita autorización de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SILGARD VPH / VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6,11, 16 y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 57.816.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. los nuevos rótulos, prospecto e información

para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SILGARD VPH / VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6,11, 16 y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 57.816, que constan como IF-2023-21773871-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-21773631-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-21773122-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.816 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000033-23-2

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.03.13 11:22:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.13 11:22:53 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS

- ENVASE SECUNDARIO -

(Frente)

SILGARD VPH®

Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del Papiloma humano, tipos 6, 11, 16 y 18.

Suspensión inyectable – Vía intramuscular

10 jeringas prellenadas

conteniendo 10 dosis

(1 dosis – 0,5 mL)

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

PROHIBIDA SU VENTA

Venta bajo receta

(Dorso)

Fórmula: Cada jeringa pre-llenada contiene:

Partículas similares a virus de Papiloma Humano (VPH-VLPs): Proteína L1 del VPH 6 20 µg, Proteína L1 del VPH 11 40 µg, Proteína L1 del VPH 16 40 µg, Proteína L1 del VPH 18 20 µg.

Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), Cloruro de sodio, L-histidina, Polisorbato 80, Borato de sodio, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA

Condiciones de conservación y almacenamiento: Conservar en heladera a temperatura entre 2°C y 8 °C. No congelar. Proteger de la luz. Agite bien antes de usar.

Posología y Forma de administración: Ver prospecto interno.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.816

Elaboración hasta acondicionamiento Primario: Merck Sharp & Dohme Corp., 770 Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania, 19486, Estados Unidos.

Acondicionamiento Secundario: Sinergium Biotech S.A. Ruta 9 Km 38,7. Garín, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Sebastián Enrique Comellas, Farmacéutico.

(Lateral Largo 1)

SILGARD VPH®

Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del Papiloma humano, tipos 6, 11, 16 y 18.

10 jeringas prellenadas

conteniendo 10 dosis
(1 dosis – 0,5 mL)

(Lateral Largo 2)

SILGARD VPH®

Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del Papiloma humano, tipos 6, 11, 16 y 18.

10 jeringas prellenadas

conteniendo 10 dosis
(1 dosis – 0,5 mL)

(Lateral apertura)

SILGARD VPH®

Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del Papiloma humano, tipos 6, 11, 16 y 18.

Vto.:

Lote N°:

***Mismo rotulo para envases conteniendo 1, 5, 10 y 20 viales monodosis por 0,5 ml, y para envases conteniendo 1, 5, 10 y 20 jeringas prellenadas monodosis por 0,5 ml.**

PROYECTO DE ROTULOS

- ENVASE PRIMARIO -

SILGARD VPH ®

Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del papiloma humano, tipos 6, 11, 16 y 18.

Suspensión inyectable,

0,5ml. Vía intramuscular

Conservar entre 2 y 8 °C.

No congelar.

Lote:

Vto.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo SILGARD VPH

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 13:32:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 13:32:16 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR
SILGARD VPH®
Vacuna cuadrivalente recombinante contra el
Virus del Papiloma Humano tipos 6, 11, 16 y 18
Suspensión inyectable – Vía intramuscular
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada envase monodosis de 0,5 ml contiene: **Partículas similares a virus de Papiloma Humano (VPH-VLPs): Proteína L1 del VPH 6 20 µg; Proteína L1 del VPH 11 40 µg; Proteína L1 del VPH 16 40 µg; Proteína L1 del VPH 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.p. 0,5 ml.

No contiene conservantes o antibióticos.

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

FORMA FARMACÉUTICA

Silgard VPH, suspensión inyectable.

Antes de agitar, Silgard VPH puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.

Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

SILGARD VPH es una vacuna cuadrivalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Código ATC – J07BM01 – Vacuna contra papilomavirus.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades Farmacodinámicas 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 VPH. Las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El VPH 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 VPH 16 y el VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales y el 75% - 80% de cánceres anales: del 80% de los adenocarcinomas in situ (AIS); del 45-70% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3, *por sus siglas en inglés*); del 25% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1); aproximadamente el 70% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN 2/3, *por sus siglas en inglés*) y neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN 2/3, *por sus siglas en inglés*) de alto grado relacionados al VPH y del 80% de neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3, *por sus siglas en inglés*) de alto grado relacionadas con el VPH. El VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y el 10% de las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado (CIN 1). La CIN 3 y el AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasor.

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

El término "lesiones anales precancerosas" en la sección INDICACIONES TERAPÉUTICAS corresponde a la neoplasia anal intraepitelial de alto grado (AIN 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.

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 VPH.

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 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 VPH 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente y enfermedad relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005). Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH incluidos en la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), se llevaron 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 hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)).

Los resultados de eficacia se presentan para los análisis combinados de protocolos de estudio. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 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 VPH. 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.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 015, se realizó un seguimiento en 2536 mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación con Silgard VPH en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de alto grado) hasta al menos 14 años, aproximadamente (mediana de seguimiento de 11,9 años). En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera de hasta aproximadamente 12 años.

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

La eficacia fue medida comenzando después de la visita del mes 7. Globalmente, el 73% de las mujeres fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH 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 frente a CIN 3 y el AIS relacionados al VPH 16/18.

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%)
	$\frac{\text{Número de casos}}{\text{Número de sujetos}^*}$	$\frac{\text{Número de casos}}{\text{Número de sujetos}^*}$		$\frac{\text{Número de casos}}{\text{Número de sujetos}^*}$	$\frac{\text{Número de casos}}{\text{Número de sujetos}^*}$	
CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{53}{8460}$	100 (92,9; 100,0)	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{112}{8464}$	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 3 relacionado al VPH 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{29}{8460}$	100 (86,5; 100,0)	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{64}{8464}$	96,9 (88,4; 99,6)
AIS relacionado al VPH 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{6}{8460}$	100 (14,8; 100,0)	$\frac{0}{8493}$	$\frac{7}{8464}$	100 (30,6; 100,0)

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

** Basado en evidencia virológica, el primer caso de CIN 3 en un paciente con infección crónica con VPH 52 es probable que esté causalmente relacionado al VPH 52. En sólo 1 de 11 muestras, el VPH 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 VPH 51 en el día 1 (en 2 de 9 muestras), el VPH 16 fue detectado en biopsia en el mes 51 (en 1 de 9 muestras) y el VPH 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 VPH 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 VPH 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 VPH 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 VPH 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 VPH 16 fue de 98,7% (IC 95%: 95,1; 99,8) y 100% (IC 95%: 93,2; 100,0) para el VPH 18 respectivamente, luego de un seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia contra el VPH 16 fue del 100,0% (IC 95%: 93,9; 100,0) y de 100% (IC 95%: 79,9; 100,0) para el VPH 18, respectivamente.

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

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH 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 VPH de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna.

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

La población por intención de tratar (ITT) modificada incluía mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el día 1, que recibieron al menos una dosis de vacuna y en las cuales el recuento de casos 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 VPH 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 VPH.

	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 VPH 16/18	122	201	39,0 (23,3; 51,7)	146	303	51,8 (41,1; 60,7)
	9831	9896		9836	9904	
	83	127	34,3	103	191	46,0

CIN 3 relacionado al VPH 16/18	_____	_____	(12,7; 50,8)	_____	_____	(31,0; 57,9)
	9831	9896		9836	9904	
AIS relacionado al VPH 16/18	5	11	54,3 (<0; 87,6)	6	15	60,0 (<0; 87,3)
	9831	9896		9836	9904	

* 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 VPH 16/18, está basada en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media 3,6 años).

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

La eficacia contra la VIN 2/3 relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 73,7% (IC 95%: 40,3; 89,4), contra la VaIN 2/3 relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 85,7% (IC 95%: 37,6; 98,4), y contra las verrugas genitales relacionadas al VPH 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 VPH 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 VPH 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 VPH en mujeres de entre 16 y 26 años

El impacto de SILGARD VPH contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el VPH (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de VPH) fue evaluado comenzando 30 días después de la primera dosis, en 17.599 individuos reclutados en dos ensayos de eficacia de Fase III (protocolos 013 y 015). En las mujeres que eran naïve a 14 tipos comunes de VPH y tuvieron un resultado negativo de Papanicolaou al día 1, la administración de SILGARD VPH redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de VPH 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 VPH) 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; 69,5), 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 VPH causales, fue evaluado en 18.150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población

naïve al VPH (naïve a 14 tipos frecuentes de VPH y con un PAP negativo al día 1), SILGARD VPH redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41,9% (IC 95%: 27,7%; 53,5%) al final del estudio. En la población ITT, la reducción correspondiente fue de 23,9% (IC 95%: 15,2; 31,7).

Eficacia de protección cruzada

La eficacia de SILGARD VPH contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al VPH 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17.599) 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 VPH 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 VPH.

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 VPH (96% de la población general). El primer análisis luego de 3 años no fue estadísticamente significativo 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 VPH filogenéticamente relacionados al VPH 16 (principalmente VPH 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 18 (incluyendo el VPH 45). Para los 10 tipos individuales de VPH, la importancia estadística solamente fue alcanzada por el VPH 31.

Tabla 3: Resultados para CIN 2/3 o AIS en sujetos naïve a tipos específicos del VPH[†](resultados al término del estudio)

Naïves a ≥ 1 tipo de VPH				
Variable de eficacia compuesta	SILGARD VPH	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	casos	casos		
(VPH 31/45) ††	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(VPH 31/33/45/52/58)§	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipos relacionados a VPH 16 (especies A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
VPH 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1†
VPH 33	29	36	19,1%	<0; 52,1†
VPH 35	13	15	13,0%	<0; 61,9†
VPH 52	44	52	14,7%	<0; 44,2†
VPH 58	24	35	31,5%	<0; 61,0†
Tipos relacionados a VPH 18 (especies A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
VPH 39	15	24	37,5%	<0; 69,5†

VPH 45	11	11	0,0%	<0; 60,7†
VPH 59	9	15	39,9%	<0; 76,8†
Especies A5 (VPH 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
Especies A6 (VPH 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 VPH.

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

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

¶ Incluye ensayos de identificación con tipos de VPH 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.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 019, se realizó un seguimiento en 685 mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación con Silgard VPH en el estudio de base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado y Verrugas Genitales) hasta 10,1 años (mediana del seguimiento 8,7 años).

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

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

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88,7% (IC 95%: 78,1; 94,8).

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84,7 % (IC 95%: 67,5; 93,7).

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

La población de análisis completa (también denominada población ITT) incluyó a mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta

población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento. La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47,2% (IC 95%: 33,5; 58,2). La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 41,6% (IC 95%: 24,3; 55,2).

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

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

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

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

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

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

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

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 (AIN) grados 1 (tanto el condiloma como el no acuminado), 2 y 3 relacionados con los tipos 6, 11, 16 y 18 de la vacuna del VPH en aquellos chicos y hombres seronegativos y con una PCR negativa en la línea basal (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis de eficacia de SILGARD VPH para la enfermedad anal en la población PPE* de chicos y hombres de 16 a 26 años de edad en el subestudio HSH para los tipos de la vacuna del VPH

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

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

**N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7.
IC = Intervalo de confianza.

Control SHAA = Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

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).

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 61% de individuos HSH) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer anal. Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas al final del ensayo (duración media del seguimiento = 2,4 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 5. La eficacia frente a PIN de grados 1/2/3 no fue demostrada.

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

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

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

Actualmente se desconoce la duración de la protección frente al cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, se realizó un seguimiento en 917 hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación con Silgard VPH en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11, lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 o AIN de alto grado relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en HSH hasta 11,5 años (mediana del seguimiento de 9,5 años).

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.

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 VPH.

La inmunogenicidad de SILGARD VPH fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n=10.723; placebo n=9.409), en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n=3.109; placebo n=2.308) y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (SILGARD VPH n=1.911, placebo n=1.908).

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de la vacuna.

Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epítipo neutralizante para cada tipo individual del VPH.

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 se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 respectivamente, en 1 mes después de administrar la tercera dosis. 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-VPH 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-VPH en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por VPH (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-VPH (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*).

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 VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicas de 9 a 15 años de edad con los de mujeres de 16 a 26 años de edad.

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

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1.303 (1.223, 1.388)	2655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4.909 (4.548, 5.300)	2570	2.294 (2.185, 2.408)
VPH 18	920	1.040 (965, 1.120)	2796	462 (444, 480)

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

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 entre las chicas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH 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-VPH en el mes 7 fueron significativamente 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.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento en 369 chicas de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación con Silgard VPH en el estudio de base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado y Verrugas Genitales) hasta 10,7 años (mediana del seguimiento 10,0 años).

Eficacia puente de SILGARD VPH de hombres a chicas

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%)
VPH 6	884	1.038 (964, 1.117)	1.093	448 (419, 479)
VPH 11	885	1.387 (1.299, 1.481)	1.093	624 (588, 662)
VPH 16	882	6.057 (5.601, 6.549)	1.136	2.403 (2.243, 2.575)
VPH 18	887	1.357 (1.249, 1.475)	1.175	403 (375, 433)

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

Las respuestas anti-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.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento en 326 chicos de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación con SILGARD VPH en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedades por VPH (lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) hasta 10,6 años (mediana de seguimiento de 9,9 años).

Persistencia de la respuesta inmune de SILGARD VPH

Se realizó un seguimiento a largo plazo de la seguridad, inmunogenicidad y eficacia a un subgrupo de individuos que participaron en los estudios fase III. Se emplearon además de cLIA, el Inmunoensayo Luminex de IgG totales (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmune.

En todas las poblaciones (mujeres de 9 a 45 años, hombres de 9 a 26 años) se observaron picos de las GMT's cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 7. Posteriormente, las GMTs disminuyeron durante el mes 24-48 y luego generalmente se estabilizaron. Se ha observado que la duración de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis es de hasta 14 años después de la vacunación.

En una extensión del estudio base Protocolo 018, se realizó el seguimiento de chicas y chicos vacunados con Silgard VPH entre los 9-15 años de edad. Dependiendo del tipo de

VPH, el 60-96 % y 78-98 % de individuos fueron seropositivos en la cLIA e IgG LIA respectivamente, 10 años después de la vacunación (ver Tabla 8).

Tabla 8: Datos de inmunogenicidad a largo plazo (población por protocolo) basada en el porcentaje de individuos seropositivos, medida por cLIA y IgG LIA (Protocolo 018) a los 10 años, en chicos y chicas de 9-15 años de edad

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de individuos seropositivos	n	% de individuos seropositivos
VPH 6	409	89%	430	93%
VPH 11	409	89%	430	90%
VPH 16	403	96%	426	98%
VPH 18	408	60%	429	78%

En una extensión del estudio base Protocolo 015, se realizó un seguimiento en mujeres vacunadas con Silgard VPH entre los 16-23 años de edad. Catorce años después de la vacunación, el 91%, 91%, 98% y 52% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 98%, 98%, 100% y 94% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en la IgG LIA respectivamente.

En una extensión del estudio base Protocolo 019, se realizó un seguimiento en mujeres vacunadas con Silgard VPH entre los 24-45 años de edad. Diez años después de la vacunación el 79%, 85%, 94% y 36% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 86%, 79%, 100% y 83% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en la IgG LIA, respectivamente.

En una extensión del estudio base Protocolo 020, se realizó un seguimiento en hombres vacunados con Silgard VPH entre los 16-26 años de edad. Diez años después de la vacunación el 79 %, 80 %, 95 % y 40 % fueron seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 92 %, 92 %, 100 % y 92 % fueron seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en la IgG LIA, respectivamente.

En estos ensayos, después de un seguimiento de 14 años en mujeres de 16 a 23 años, de 10 años en mujeres de 24 a 45 años y de 10 años en hombres de 16 a 26 años, los individuos que fueron seronegativos para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA 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 VPH antes de la vacunación. Además, un subgrupo de mujeres vacunadas que recibieron una dosis de prueba de SILGARD VPH 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs anti-VPH observadas 1 mes después de la dosis 3.

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 distanciadas 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 numéricamente 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 numéricamente menor que tras una pauta de 3 dosis (n= 248 en el mes 7; n= 82 en el mes 36). Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

Se realizaron análisis post hoc a los 120 meses de seguimiento en niñas (2 dosis, n= 35; 3 dosis, n= 38) y mujeres (3 dosis, n= 30). Los ratios GMT (niñas que recibieron 2 dosis / mujeres que recibieron 3 dosis) variaron de 0,99 a 2,02 para los 4 tipos de VPH. Los ratios GMT (niñas que recibieron 2 dosis / niñas que recibieron 3 dosis) variaron de 0,72 a 1,21 para los 4 tipos de VPH. El límite inferior del IC al 95% de todos los ratios GMT permaneció > 0,5 hasta el mes 120 (excepto para VPH 18 en niñas que recibieron 2 dosis / niñas que recibieron 3 dosis).

Los porcentajes de seropositividad en niñas y mujeres fueron > 95% para VPH 6, 11 y 16, y los porcentajes de seropositividad para el VPH 18 fueron > 80% en niñas que recibieron 2 dosis, > 90% en niñas que recibieron 3 dosis, y > 60% en mujeres que recibieron 3 dosis, en el cLIA.

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 VPH tipos 6, 11, 16, y 18 en ratas preñadas, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos de VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

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

Silgard VPH, administrada a ratas macho a la dosis humana completa (120 microgramos de proteína total), no tuvo efectos sobre el comportamiento reproductivo incluyendo fertilidad, recuento de espermatozoides y motilidad del espermatozoide y no se produjeron cambios macroscópicos o histológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

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 sección Propiedades farmacodinámicas)

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

Individuos de 14 años en adelante

SILGARD VPH debe administrarse según un esquema de 3 dosis (0,5 ml a 0, 2 y 6 meses). La segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

El uso de Silgard VPH se debe basar en las recomendaciones oficiales.

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 Propiedades Farmacológicas).

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).

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

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 por vía intravascular. No se han estudiado la administración subcutánea ni la intradérmica. Estas formas de administración no están recomendadas.

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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben ser claramente registrados

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 debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se pueden producir síncope (desmayos) en especial en adolescentes, algunas veces asociado a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, los sujetos vacunados deberían ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos luego de la administración de la vacuna. 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 VPH, y hasta cierto punto, contra enfermedades causadas por ciertos tipos de VPH 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 VPH ya preexistentes.

SILGARD VPH no previene las lesiones causadas por un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver Propiedades farmacodinámicas).

Cuando se utilice SILGARD VPH en mujeres adultas se debe tener en consideración la variabilidad en la prevalencia de los tipos del VPH en las diferentes zonas geográficas.

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y SILGARD VPH no proporcionará protección contra todos los tipos de VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna se han evaluado también 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) (ver sección Propiedades Farmadodinámicas). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético 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.

Se han realizado estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección (ver Propiedades Farmacodinámicas).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el cambio durante la vacunación con Silgard VPH a otras vacunas frente al VPH que no cubran los mismos tipos de VPH. Por lo tanto, es importante que se prescriba la misma vacuna para el régimen de dosis completo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (en el caso de vacunas inyectables, en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/mL) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-Hepatitis B se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

SILGARD VPH puede administrarse de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-

VPH más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que una vacuna combinada de dTap-IPV se administró concomitantemente con la primera dosis de SILGARD VPH (ver Reacciones adversas).

No se ha estudiado la administración concomitante de SILGARD VPH con otras vacunas diferentes a las anteriores.

Uso con anticonceptivos hormonales

Durante los ensayos clínicos, el 57,5% de las mujeres de 16 a 26 años y el 31,2% de las mujeres de 24 a 45 años que recibieron SILGARD VPH utilizaban anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a SILGARD VPH.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia **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 el período de vacunación de los ensayos clínicos, la tasa de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fue comparable en los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y en 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 reproductiva (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.

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se les administró a los individuos SILGARD VPH o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Pocos individuos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (6 estudios) o en un subconjunto predefinido (un estudio) de la población en estudio vigilada mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de SILGARD VPH o placebo. De los individuos monitorizados mediante VRC, 10.088 recibieron SILGARD VPH (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y 3.093 hombres de 9 a 26 años de edad en el momento del reclutamiento) y 7.995 recibieron placebo (5.692 mujeres y 2.303 hombres).

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

B. Resumen tabulado de reacciones adversas

Ensayos clínicos

La Tabla 8 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con SILGARD VPH con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención: [Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); 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*, neuritis óptica

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	No conocida	Encefalomiелitis aguda diseminada*, 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	Astения*, 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.

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 9 casos (0,06%) de urticaria en el grupo de SILGARD VPH y se observaron 20 casos (0,15%) en el grupo placebo que contenía adyuvante.

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier afección médica nueva durante el seguimiento. Entre los 15.706 individuos que recibieron SILGARD VPH y los 13.617 individuos que recibieron placebo, hubo 39 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo de SILGARD VPH y 15 en el grupo placebo.

En un ensayo clínico con 843 chicos y chicas adolescentes sanos de 11-17 años se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de SILGARD VPH con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), se notificaron más casos de hinchazón en el lugar de inyección y dolor de cabeza. Las diferencias observadas fueron inferiores al 10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha reportado la administración de dosis de SILGARD VPH mayores a las recomendadas.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Opcionalmente otros centros de toxicología

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 1, 5, 10 y 20 viales monodosis por 0,5 ml.

Estuches conteniendo 1, 5, 10 y 20 jeringas prellenadas monodosis por 0,5 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el vial o la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Silgard VPH debe ser administrado lo antes posible una vez que está fuera de la heladera. Los datos de los estudios de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables durante 96 horas cuando se almacena a temperaturas desde 8°C a 40°C. Al final de este período Silgard VPH se debe utilizar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de desviación temporal de la temperatura.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.816

Elaboración hasta Acondicionamiento Primario: Merck Sharp & Dohme Corp. 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 - Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Acondicionamiento Secundario: Sinergium Biotech S.A. Ruta 9 km 38,7. Garín, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Sebastian Enrique Comellas- Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: diciembre 2022

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

Silgard VPH jeringa prellenada:

- Silgard VPH está disponible en jeringa prellenada preparada para utilizarse mediante inyección intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo.
- Si el envase contiene 2 agujas de diferente longitud, elija la más apropiada para asegurar una administración IM en función de la talla y peso del individuo.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración. La eliminación del medicamento no utilizado o de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

Silgard VPH vial:

- La vacuna debe administrarse tal como se suministra; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa recomendada de la vacuna. La eliminación del medicamento no utilizado o de los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.
- Agitar bien antes de usar. Es necesaria una agitación vigorosa inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SILGARD VPH

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 13:32:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 13:32:04 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
SILGARD VPH®
Vacuna cuadrivalente recombinante contra el
Virus del Papiloma Humano tipos 6, 11, 16 y 18
Suspensión inyectable – Vía intramuscular
VENTA BAJO RECETA

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 experimenta algún efecto adverso, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SILGARD VPH y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a reciban Silgard VPH.
3. Cómo se administra SILGARD VPH
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SILGARD VPH
6. Contenido del envase e 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 lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones precancerosas del ano y verrugas genitales en hombres y mujeres; cáncer anal y cervical. Los tipos 16 y 18 del VPH son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero; el 75-80% de los casos de cáncer anal; del 70% de las lesiones precancerosas de vulva y vagina relacionadas con el VPH; del 75% de las lesiones precancerosas del ano 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. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a reciban 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.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de vacunarse 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.

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 Papanicolau/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:

Se han llevado a cabo estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección. No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Uso de Silgard VPH con otros medicamentos o vacunas

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, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

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.

SILGARD VPH contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir que es esencialmente "exento de sodio".

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

Página **3** de **6**

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.

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

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

Si olvidó una dosis de SILGARD VPH

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

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de SILGARD VPH, las siguientes dosis necesarias para completar el régimen de vacunación también deben ser de SILGARD VPH y no de otra vacuna frente al VPH.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, esta vacuna 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 (pueden afectar a más de 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 100 pacientes), efectos adversos localizados en el sitio de inyección que incluyen: hematoma, picor, dolor en la extremidad. También se han comunicado fiebre y náuseas.

Raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 1.000 pacientes): rash cutáneo (urticaria).

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

Página 4 de 6

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), debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo o confusión (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada), 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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de SILGARD VPH

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

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el vial o la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e 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).

Página **5** de **6**

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 (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato de sodio y agua para inyectables.

El sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo se incluye en esta vacuna como adyuvante. Los adyuvantes son sustancias incluidas en determinadas vacunas para acelerar, mejorar y/o prolongar los efectos protectores de la vacuna.

Aspecto del producto y contenido del envase

Estuches conteniendo 1, 5, 10 ó 20 viales por 0,5 ml.

Estuches conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas por 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 Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

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° 57.816

Elaboración hasta Acondicionamiento Primario: Merck Sharp & Dohme Corp. 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 - Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Acondicionamiento Secundario: Sinergium Biotech S.A. Ruta 9 km 38,7. Garín, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Sebastian Enrique Comellas- Farmacéutico.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez: diciembre 2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente SILGARD VPH

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 13:31:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 13:31:41 -03:00