



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2268

BUENOS AIRES, 19 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002782-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CERVARIX / VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 54.166.

U) Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2268

Que a fojas 456 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CERVARIX / VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 54.166 y Disposición N° 6629/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 15 a 50.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6629/07 los prospectos autorizados por las fojas 15 a 26, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

MV



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2268

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.166 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002782-12-0

DISPOSICIÓN N° 2268

nc

MW

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2268**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.166 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CERVARIX / VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6629/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005470-06-6.-

5)

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1187/10.-	Prospectos de fs. 15 a 50, corresponde desglosar de fs. 15 a 26.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

 MV



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización Nº 54.166 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ¹⁹ ABR 2012, del
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-002782-12-0

DISPOSICIÓN Nº **2 2 6 8**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

MV



PROYECTO DE PROSPECTO

CERVARIX®

VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18

Suspensión inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Belga

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis (0,5 ml) de la suspensión inyectable de **CERVARIX®** contiene:
 Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16¹ 20 mcg; Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18¹ 20 mcg; 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)² 50 mcg; Hidróxido de aluminio, hidratado² (Al³⁺) 0,5 mg; Cloruro de sodio 4,4 mg; Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado 0,624 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

¹Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes a virus (VLPs- sigla en inglés virus-like particles) producida mediante tecnología ADN usando un sistema de expresión de Baculovirus.

²El sistema adyuvante AS04 propiedad de GlaxoSmithKline está compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) (Ver **Propiedades Farmacodinámicas**).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna contra Papilomavirus humano tipos 16 y 18 (Código ATC J07BM02).

DESCRIPCIÓN:

CERVARIX® está compuesta por proteínas L1 de los HPV-16 y 18 ensambladas como partículas no infecciosas semejantes a virus (VLP- sigla en inglés virus-like particles).

Los antígenos HPV tipo 16 y tipo 18 están preparados con tecnología de ADN recombinante utilizando un sistema de expresión de Baculovirus en células de *Trichoplusia ni*.

Los antígenos L1 HPV-16 y HPV-18 utilizan AS04 como adyuvante. Este sistema está compuesto por hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL). El MPL junto con AS04 aumenta el inicio de la respuesta inmune a través de la activación de la inmunidad innata, conduciendo a una respuesta inmune adaptativa celular y humoral mejorada.

INDICACIONES:

CERVARIX® está indicada en mujeres de 9 años de edad en adelante para la prevención de infección persistente, lesiones cervicales premalignas y cáncer cervical (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Papilomavirus Humanos (HPV) oncogénicos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Epidemiología y Características Clínicas:

La evidencia proporcionada por la epidemiología molecular claramente indica que ciertos tipos de Papiloma Virus Humano (HPV por sus siglas en inglés) son las principales causas del cáncer invasor de cuello uterino (ICC por sus siglas en inglés) y de neoplasia intraepitelial cervical (CIN por sus siglas en inglés). Por métodos de biología molecular (PCR) se ha detectado la presencia de ADN-HPV en el 99,7% de los cánceres de cuello uterino, siendo los tipos 16, 18, 31, 33 y 45 los más frecuentes.

De varios tipos oncogénicos de HPV conocidos, los HPV tipo 16 y 18 son los dos más prevalentes; mundialmente son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres invasivos de cuello de útero.

Las mujeres infectadas, que presentan persistencia viral constituyen un grupo de riesgo para desarrollar cáncer cervical.

Más del 80% de los casos de cáncer de cuello uterino y el 86% de los casos de muerte debido al cáncer

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

de cuello uterino, ocurren en las regiones menos desarrolladas del planeta. En los países en vías de desarrollo, el cáncer de cuello uterino fue la enfermedad neoplásica más frecuente entre mujeres hasta principios de la década del 90, cuando el cáncer de mama pasó a ser el tipo de cáncer predominante.

Argentina, con una población estimada en 39 millones de habitantes; posee una tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino de 19,7/100.000 y una tasa de mortalidad con ajuste por edad de 7,4 muertes/100.000 mujeres en 2008. Esta carga representa aproximadamente 4.000 nuevos casos y 1.800 muertes por año, en mujeres adultas que cargan con importantes responsabilidades familiares y económicas. La distribución de muertes asociadas con cáncer de cuello uterino por edad para el año 2008 muestra con claridad la carga por cáncer de cuello uterino entre los 40 y 55 años de edad. (WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer; Summary Report 2010).

De acuerdo a la información vertida en el WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer de septiembre de 2010, los tipos más frecuentes de HPV en mujeres con y sin lesiones cervicales en Argentina fueron: HPV-16 (61,5%), HPV-18 (16,7%), HPV-51 (5,4%), HPV-45 (5,3%) Y HPV-31 (4,6%). Además, en nuestro país la carga por enfermedad no es homogénea. La incidencia varía según el área analizada; siendo muy alta en poblaciones rurales. Algunas provincias presentan tasas de mortalidad más elevadas que el promedio del país, por ejemplo la tasa de mortalidad entre 2003 y 2005 para Jujuy fue de 14,5 en 100.000 mujeres, para Misiones fue de 15,5 en 100.000 mujeres y para Salta de 15,8 en 100.000 mujeres (Arrosi S., OPS-2008).

La evidencia epidemiológica confirma que la infección persistente con tipos oncogénicos de HPV (alto riesgo) es la causa primaria del cáncer de cuello uterino y de la mayoría de las lesiones precursoras. La infección persistente con al menos un tipo oncogénico de HPV es un factor causal necesario para anomalías precancerosas epiteliales cervicales de alto grado, por ejemplo, neoplasia intraepitelial cervical (CIN).

Dependiendo de la región geográfica, más del 20% del cáncer invasivo de cuello uterino puede ser causado por siete tipos de HPV-16 o HPV-18 relacionados filogenéticamente con propiedades biológicas similares. Los tipos relacionados filogenéticamente con el HPV-16 son HPV-31, -33, -52, -58, -35, y los tipos relacionados filogenéticamente con el HPV-18 son HPV-45 y -59.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de HPV es responsable virtualmente de casi todos los casos de cáncer cervical en el mundo.

CERVARIX® es una vacuna recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas semejantes a virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína principal de la cápside L1 de los HPV oncogénicos tipos 16 y 18. Debido a que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedad. Estudios animales han demostrado que la eficacia de las vacunas L1 VLP está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

CERVARIX® tiene AS04 como adyuvante, el cual ha mostrado en estudios clínicos inducir una respuesta inmune superior y de mayor duración que la inducida por los mismos antígenos administrados únicamente con hidróxido de aluminio [Al(OH)₃] como adyuvante.

El cáncer invasivo cervical incluye al carcinoma de células escamosas (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en países desarrollados con programas de detección).

HPV-16 y HPV-18 son responsables, aproximadamente, del 70% de los casos de cáncer cervical en todas las regiones del mundo. También pueden causar cáncer cervical otros tipos de HPV oncogénicos (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68). Los cuatro tipos más comunes identificados en carcinoma de células escamosas (76% aproximadamente) y adenocarcinoma (91% aproximadamente) son HPV-16, -18, -45 y -31.

Evidencia de respuesta anamnésica (Memoria inmunológica):

La administración de una dosis de desafío luego de una media de 6,8 años luego de la primera

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

vacunación provocó una respuesta inmune anamnésica a HPV-16 y HPV-18 en el día 7 (por ELISA y un ensayo basado en la neutralización de pseudoviriones). Un mes después de la dosis desafío, los GMT excedieron los observados un mes después del ciclo de la vacunación primaria. Una respuesta anamnésica se observó también para los tipos relacionados HPV-31 y HPV-45 por ELISA.

Eficacia profiláctica:

Se evaluó la eficacia de **CERVARIX**[®] en 2 estudios clínicos controlados, doble ciego, randomizados (HPV-001/007 y HPV-008) que incluyeron un total de 19.778 mujeres entre los 15 y los 25 años de edad al enrolamiento.

El estudio clínico HPV-001/007 se realizó en Norteamérica y Latinoamérica. El estudio HPV-023 evaluó a las mujeres de la cohorte brasileña del estudio 001/007. Los criterios de inclusión del estudio fueron: Resultados negativos para el ADN del HPV oncogénico (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en muestras cervicales y seronegativo para los anticuerpos anti HPV-16 y HPV-18 y citología normal. Estas características son representativas de una población presumiblemente no expuesta a los tipos oncogénicos del HPV antes de la vacunación.

El estudio clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras antes de la vacunación para las pruebas de ADN de HPV oncogénicos (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y pruebas séricas de los anticuerpos anti HPV-16 y HPV-18. Se vacunaron a las mujeres sin importar la citología de base ni el estado del HPV serológico y ADN viral. Estas características son representativas de una población la cual incluye mujeres con evidencia de infección con HPV pasada y/o en curso.

Como en cualquier estudio de eficacia profiláctica, las pacientes infectadas inicialmente con un tipo particular de HPV no fueron aptas para la evaluación de eficacia contra ese tipo.

En los estudios clínicos fueron usados como un marcador sustituto de cáncer cervical CIN2+ y CIN3+. Una infección persistente que dura por lo menos 6 meses, también ha mostrado ser un marcador sustituto relevante de cáncer cervical. Si bien, CIN grado 1 no es un marcador sustituto para cáncer cervical, estas lesiones requieren seguimiento médico.

1. Eficacia de la vacuna contra HPV-16/18 en mujeres no expuestas a los tipos oncogénicos del HPV (estudios HPV-001/007/023)

En la **Tabla 1** se presentan los resultados de eficacia para los objetivos finales histológicos asociados con HPV-16 y/o HPV-18 (HPV-16/18) observados en el estudio HPV-001/007 (cohorte total, esto es, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Tabla 1. Eficacia de la vacuna contra CIN2+ y CIN1+ asociados con HPV-16/18.

Criterio de valoración de HPV-16/18	CERVARIX [®] N = 481	Control (sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (IC 95%)
	Número de casos		
CIN2+ ⁽¹⁾	0	9	100% (51,3;100)
CIN1+ ⁽²⁾	0	15	100% (73,4;100)
⁽¹⁾ neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y lesiones de alto grado.			
⁽²⁾ neoplasia intraepitelial cervical grado 1 y lesiones de alto grado.			

La eficacia contra las anomalías citológicas causadas por HPV-16/18 fue 96,7% (IC 95%: 87,3;99,6).

La eficacia contra la infección persistente con HPV-16/18 fue 98,2% (IC 95%: 89,5;100) y 96,9% (IC 95%: 81,4;99,9) para cuando se usa la definición a 6 meses y 12 meses, respectivamente.

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

En el estudio HPV-023, las mujeres (N=437) fueron estudiadas hasta 9,4 años (113 meses aproximadamente) luego de la primera dosis. No hubo nuevos casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con HPV-16/18 en el grupo vacunado. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses, 1 caso de infección persistente a 12 meses y un caso CIN1+ asociado con HPV-16/18.

En el análisis combinado descriptivo de los estudios HPV-001/007/023, la eficacia contra HPV-16/18 incidente e infección persistente a 6 meses fue del 91,0% (IC 95%: 80,2; 96,5) y 96,8% (IC 95%: 80,4; 99,9), respectivamente. A pesar de la evidencia de exposición continua a infecciones por HPV como se observó en el grupo control, no hay evidencia de una disminución en la protección de las mujeres vacunadas.

2. Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección con HPV pasada y/o en curso (estudio HPV-008)

2.1 Eficacia profiláctica contra HPV-16/18 en mujeres no expuestas a HPV-16 y/o HPV-18

En el estudio HPV-008, los análisis preliminares de la eficacia fueron realizados en la cohorte de Acuerdo con el Protocolo (cohorte ATP: Incluyendo mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y no habían sido expuestas a los tipos de HPV relevantes a los meses 0 y 6) y en la Cohorte Total Vacunada-1 (cohorte TVC-1: Incluyendo mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y no habían sido expuestas a los tipos de HPV relevantes al mes 0). Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología de grado normal o bajo en el nivel basal y excluyeron sólo mujeres con citología de alto grado (0,5%).

Además, se llevaron a cabo análisis de eficacia en la Cohorte Total Vacunada (TVC, por sus siglas en inglés) más amplia y TVC no expuesta.

En el estudio HPV-008, el 26% aproximadamente de las mujeres tenían evidencia de infección por HPV-16/18 en curso y/o previa y menos del 1% de las mujeres fueron ADN-HPV positivo para ambos tipos, HPV-16 y HPV-18, en el nivel basal.

El análisis final del estudio HPV-008 fue desencadenado en función de los eventos, es decir que se realizó cuando se acumularon al menos 36 casos de CIN2+ asociados con HPV-16/18 en la cohorte ATP. El seguimiento medio fue de 39 meses aproximadamente luego de la primera dosis.

El análisis final del estudio se llevó a cabo al final del seguimiento por un periodo de 4 años (es decir 48 meses luego de la primera dosis) e incluyó todas las mujeres de TVC.

En el análisis de protocolo especificado, la eficacia de la vacuna contra CIN1+ y CIN2+ asociadas con HPV-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Una investigación complementaria identificó que varios casos CIN3+, CIN1+ y CIN2+ presentaban varios tipos de HPV oncogénicos en la lesión. Con el fin de diferenciar entre el (los) tipo(s) de HPV con mayor posibilidad de ser el (los) responsable(s) de la lesión, del (de los) tipo(s) de HPV sólo asociado(s) temporalmente, se aplicó la asignación tipo de HPV (análisis exploratorio). La asignación tipo de HPV consideró los tipos de HPV detectados por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en al menos una de dos muestras citológicas precedentes, además de los tipos detectados en la lesión. Basado en esta asignación tipo de HPV, los análisis excluyeron los casos (en el grupo vacunado y el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente con infecciones adquiridas HPV-16 o HPV-18 durante el estudio.

En la **Tabla 2** se presentan los resultados observados en ambos análisis (por ej.: Análisis de protocolo especificado y asignación tipo de HPV).

Tabla 2. Eficacia de la vacuna contra CIN1+, CIN2+ y CIN3+ asociados con HPV-16/18

Criterio de valoración de HPV 16/18	Análisis final del estudio						Análisis de fin del estudio					
	CERVARIX®		Control		% Eficacia (IC 96,1%)	CERVARIX®		Control		% Eficacia (IC 95%)		
	N	n	N	n		N	n	N	n			
Análisis especificado por protocolo (ATP y TVC-1)												
CIN3+	ATP ⁽¹⁾	7344	2	7312	10	80,0% (0,3; 98,1)	7338	2	7305	24	91,7% (66,6; 99,1)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	22	90,9% (60,8; 99,1)	8068	2	8103	40	95,0% (80,7; 99,4)	

WV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

CIN2+	ATP ⁽¹⁾	7344	4	7312	56	92,9% (79,9; 98,3)	7338	5	7305	97	94,9% (87,7; 98,4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	91	94,5% (86,2; 98,4)	8068	6	8103	135	95,6% (90,1; 98,4)
CIN1+	ATP ⁽¹⁾	7344	8	7312	96	91,7% (82,4; 96,7)	7338	12	7305	165	92,8% (87,1; 96,4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	11	8080	135	91,8% (84,5; 96,2)	8068	15	8103	210	92,9% (88,0; 96,1)
Asignación de tipo de HPV (análisis exploratorio) (ATP y TVC-1)											
CIN3+	ATP ⁽¹⁾	7344	0	7312	8	100% (36,4; 100)	7338	0	7305	22	100% (81,8; 100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	0	8080	20	100% (78,1; 100)	8068	0	8103	38	100% (89,8; 100)
CIN2+	ATP ⁽¹⁾	7344	1	7312	53	98,1% (88,4; 100)	7338	1	7305	92	98,9% (93,8; 100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	87	97,7% (91,0; 99,8)	8068	2	8103	128	98,4% (94,3; 99,8)
CIN1+	ATP ⁽¹⁾	7344	2	7312	90	97,8% (91,4; 99,8)	7338	3	7305	154	98,1% (94,3; 99,6)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	128	96,1% (90,3; 98,8)	8068	6	8103	196	97,0% (93,3; 98,9)
N = Número de sujetos incluidos en cada grupo n = Número de casos (1) 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 y ADN negativo al mes 6 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18) (2) al menos una dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)											

Además, al momento del análisis final del estudio, se demostró en ambas cohortes para cada estudio, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ asociado con HPV-16 y HPV-18 individualmente.

También se evaluó la eficacia de la vacuna contra infección persistente a 6 y 12 meses y anomalías citológicas (\geq ASCUS) asociadas con HPV-16/18. La eficacia de la vacuna observada frente a cada criterio de valoración fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

Al momento del análisis final del estudio:

- Infección persistente a 6 meses: 94,3% (91,5; 96,3) en la cohorte ATP y 90,2% (87,3; 92,6) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente a 12 meses: 91,4% (86,1; 95,0) en la cohorte ATP y 85,3% (79,9; 89,4) en la cohorte TVC-1,
- Anormalidades citológicas (\geq ASCUS): 89,0% (84,9; 92,1) en la cohorte ATP y 86,7% (82,8; 89,8) en la cohorte TVC-1.

En el análisis de fin del estudio:

- Infección persistente a 6 meses: 94,3% (92,0; 96,1) en la cohorte ATP y 91,0% (88,5; 93,0) en la cohorte TVC-1.
- Infección persistente a 12 meses: 92,9% (89,4; 95,4) en la cohorte ATP y 88,2% (84,5; 91,2) en la cohorte TVC-1.
- Anormalidades citológicas (\geq ASCUS): 90,7% (87,8; 93,1) en la cohorte ATP y 88,6% (85,6; 91,0) en la cohorte TVC-1.

Al momento del análisis final del estudio, también se observó, en ambas cohortes, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra VIN1+ (neoplasia intraepitelial vulvar grado 1 y lesiones de grado elevado) o VAIN1+ (neoplasia intraepitelial vaginal grado 1 y lesiones de grado elevado) asociados con HPV-16/18: 80,0% (IC 95%, 0,3; 98,1) en la cohorte ATP y 83,2% (IC 95%, 20,2; 98,4) en la cohorte TVC-1. En el análisis de fin del estudio, la eficacia contra VIN1+ o VAIN1+ asociados con HPV-16/18 fue 75,1% (IC 95%: 22,9; 94,0) en la cohorte ATP y 77,7% (IC 95%: 32,4; 94,5) en la cohorte TVC-1.

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

No hay evidencia de protección de la enfermedad causada por los tipos de HPV para los cuales los sujetos eran ADN-HPV positivos al ingreso del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados con uno de los tipos de HPV relacionados con la vacuna antes de la vacunación fueron protegidos de la enfermedad clínica causada por el otro tipo de HPV de la vacuna.

2.2 Impacto total de la vacuna sobre la tasa de mortalidad de HPV

La eficacia total de la vacuna independientemente del tipo de ADN-HPV en la lesión y estratificado por el nivel basal de ADN-HPV y el estado serológico, fue evaluada en el estudio HPV-008.

En las cohortes TVC y TVC no expuesta, las cuales incluyeron todas las mujeres vacunadas, fue demostrada la eficacia de la vacuna contra CIN3+, CIN2+ y CIN1+ (Tabla 3). También se demostró en las mismas cohortes el impacto de **CERVARIX**[®] sobre la reducción de la terapia local (Procedimiento de Escisión con Loop Eléctrico, Cono, Bisturí ó Laser) (Tabla 3).

TVC no expuesta es un subgrupo de TVC que incluye mujeres con citología normal, y quienes fueron ADN-HPV negativas para 14 tipos de HPV oncogénicos (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para HPV-16 y HPV-18 en el nivel basal.

Tabla 3. Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN-HPV en la lesión, sin importar el estado serológico inicial.

		Análisis final del estudio					Análisis de fin del estudio				
		CERVARIX [®]		Control		% Eficacia (IC 96,1%)	CERVARIX [®]		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	TVC no expuesta ⁽¹⁾	5449	3	5436	23	87,0% (54,9; 97,7)	5466	3	5452	44	93,2% (78,9; 98,7)
	TVC ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33,4% (9,1; 51,5)	8694	86	8708	158	45,6% (28,8; 58,7)
CIN2+	TVC no expuesta ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70,2% (54,7; 80,9)	5466	61	5452	172	64,9% (52,7; 74,2)
	TVC ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30,4% (16,4; 42,1)	8694	287	8708	428	33,1% (22,2; 42,6)
CIN1+	TVC no expuesta ⁽¹⁾	5449	106	5436	211	50,1% (35,9; 61,4)	5466	174	5452	346	50,3% (40,2; 58,8)
	TVC ⁽²⁾	8667	451	8682	577	21,7% (10,7; 31,4)	8694	579	8708	798	27,7% (19,5; 35,2)
Tratamiento cervical local	TVC no expuesta ⁽¹⁾	5449	26	5436	83	68,8% (50,5; 81,2)	5466	43	5452	143	70,2% (57,8; 79,3)
	TVC ⁽²⁾	8667	180	8682	240	24,7% (7,4; 38,9)	8694	230	8708	344	33,2% (20,8; 43,7)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo

n = Número de casos

⁽¹⁾ TVC no expuesta: Incluye todas las mujeres vacunadas (quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna) quienes tengan citología normal, fueron ADN-HPV negativas para los 14 tipos de HPV oncogénicos y seronegativas para HPV-16 y HPV-18 en el nivel basal.

⁽²⁾ TVC: Incluye todas las mujeres vacunadas (quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna).

2.3 Eficacia profiláctica contra la infección por tipos oncogénicos de HPV distintos al HPV-16 y HPV-18

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna contra 12 tipos oncogénicos de HPV no vacunales (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

Al momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ para todos los tipos de HPV combinados (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) excluyendo los tipos 16 y 18 de HPV fue demostrada con 54,0% (96,1% IC: 34,0; 68,4) en la cohorte ATP y 46,0% (96,1% IC: 27,0; 60,3) en la cohorte TVC-1. En el análisis de fin del estudio, la eficacia de la vacuna contra CIN2+ para todos los tipos de HPV combinados excluyendo HPV tipos 16 y 18 fue del 46,8% (95% IC: 30,7; 59,4) en la cohorte ATP y 40,8% (95% IC: 25,5; 53,1) en la cohorte TVC-1.

Al momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra una infección persistente a 6 meses y contra CIN2+ ha sido observada para los siguientes tipos de HPV

MU

individuales:

- Infección persistente a 6 meses: Tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.
- CIN2+: Tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.

En el análisis de fin del estudio, se acumularon más casos y se observó un límite inferior del IC 95% superior a cero para los tipos de HPV-31, 33, 45 y 51 tanto para infección persistente a 6 meses como para las CIN2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para CIN2+, también se observó un límite inferior del IC 95% superior a cero para HPV tipo 39 en la cohorte ATP y HPV tipo 66 en la cohorte TVC-1.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

La respuesta de anticuerpos a HPV-16 y HPV-18 se determinó usando un ELISA específico, el cual mostró estar correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo un análisis de neutralización de pseudoviriones desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer en EE.UU.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa cervical.

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de **CERVARIX**[®] se evaluó en más de 5.000 mujeres entre 9 y 55 años de edad.

En estudios clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos han seroconvertido a ambos HPV tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La media geométrica de los títulos de IgG inducidos por la vacuna (GMT) están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección por HPV (infección natural). Los sujetos que eran inicialmente seropositivos y los seronegativos alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años

En el estudio HPV-001/007, se evaluó la respuesta inmune contra HPV-16 y HPV-18 hasta 76 meses después de la primera dosis, en mujeres de 15 a 25 años al ser vacunadas. En el estudio HPV-023, esta respuesta inmune sigue siendo evaluada hasta 9,4 años posteriores a la primera dosis en un conjunto de la población del estudio HPV-001/007.

En el estudio HPV-023, 100% de las mujeres fueron seropositivas tanto para HPV-16 como para HPV-18 mediante ELISA o el ensayo basado en la neutralización de pseudoviriones (PBNA, del inglés Pseudovirion-Based Neutralizing Assay) hasta 9,4 años después de la primera vacunación.

La media geométrica de los títulos IgG inducidos por la vacuna (GMT) para HPV-16 y HPV-18 llegaron al máximo durante el mes 7 y después disminuyeron hasta alcanzar una meseta a partir del mes 18 y no ha disminuido sustancialmente hasta el final del período de seguimiento (mes 113). En el mes 113, los GMT para HPV-16 y HPV-18 continúan siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección por HPV (infección natural) y el 100% de las mujeres fueron seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007. Un perfil cinético similar fue observado con anticuerpos neutralizantes.

Puente inmunológico de la eficacia de **CERVARIX**[®] demostrada en el grupo entre 15 a 25 años de edad a otros grupos etarios

En un análisis conjunto, el 99,7% y el 100% de las mujeres de 9 años de edad seroconvirtieron a los tipos 16 y 18 de HPV, respectivamente luego de la tercera dosis (al mes 7) con GMT de al menos 1,4 veces y 2,4 veces mayor en comparación con las mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos realizados en niñas y adolescentes entre los 10 y 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron tanto al HPV tipo 16 como al 18 luego de la tercera dosis (en el mes 7) con GMT al menos 2 veces mayores según lo comparado con mujeres entre los 15 y 25 años de edad.

En un estudio clínico realizado en mujeres entre los 26 y 55 años de edad (N=362), todas fueron seropositivas tanto para el HPV tipo 16 como para el 18 luego de la tercera dosis (en el mes 7). El GMT fue menor en esta población comparado con las mujeres entre 15 a 25 años de edad. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para HPV-16 y todas las mujeres, excepto una, permanecieron seropositivas para HPV-18 en toda la fase de seguimiento (hasta 48 meses) manteniendo niveles de anticuerpos en el orden de magnitud por encima de los encontrados tras la

WV

infección natural.

Basándose en los datos sobre inmunogenicidad observados en mujeres de 9 a 14 y 26 a 55 años de edad, la eficacia de **CERVARIX®** se infiere desde los 9 años de edad en adelante.

Propiedades farmacocinéticas:

No se requiere una evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Estudios Clínicos:

Ver **Propiedades farmacodinámicas**.

Datos de seguridad preclínicos:

Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad aguda y de dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad y toxicidad embriofetal y posnatal (hasta el final del período de lactancia).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La vacunación primaria consiste en tres dosis. El esquema recomendado de vacunación es 0; 1 y 6 meses.

Si es necesario flexibilizar el esquema de vacunación, la segunda dosis puede ser administrada entre el primer mes y los dos meses y medio posteriores a la primera dosis y la tercera dosis entre los cinco y doce meses posteriores a la primera dosis.

Aunque no ha sido establecida la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado una respuesta anamnésica luego de la administración de una dosis de desafío (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

CERVARIX® se debe aplicar por inyección intramuscular en la región deltoidea (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES**).

CONTRAINDICACIONES:

CERVARIX® no debe ser administrada a mujeres con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Es una buena práctica clínica revisar los antecedentes médicos (en especial los relacionados con vacunaciones previas y posible ocurrencia de eventos indeseables) y realizar un examen clínico antes de la vacunación.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer de tratamiento médico y supervisión apropiados para los raros casos de eventos anafilácticos posteriores a la administración de la vacuna. Puede ocurrir síncope (desmayo) a continuación, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la aplicación de una aguja. Es importante que se establezcan los procedimientos para evitar cualquier injuria por los desmayos.

Como sucede con otras vacunas, la administración de **CERVARIX®** deberá posponerse en mujeres que padezcan enfermedad febril aguda severa. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfrío, no debería ser motivo para retrasar la vacunación.

Bajo ninguna circunstancia CERVARIX® debe administrarse por vías intravascular o intradérmica. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de **CERVARIX®**.

Como con otras vacunas que se administran por vía intramuscular, **CERVARIX®** debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos.

Como con otras vacunas, podrían no inducirse respuestas inmunológicas protectoras en todas las personas vacunadas.

CERVARIX® es una vacuna profiláctica. No es un hecho esperado el que **CERVARIX®** prevenga la progresión de las lesiones por HPV presentes al momento de la vacunación.

CERVARIX® no provee protección contra todos los tipos oncogénicos de HPV (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

La vacunación es la prevención primaria y no sustituye al examen regular (prevención secundaria) o las precauciones a tomar contra la exposición al HPV y las enfermedades de transmisión sexual.

MU

No se disponen de datos del uso de **CERVARIX**[®] en pacientes inmunosuprimidos, como por ejemplo los infectados por VIH o pacientes que reciben tratamiento inmunosupresivo. No ha sido completamente establecida la duración de la protección. Se ha observado eficacia protectora sostenida por hasta 9,4 años luego de la primera dosis. Se están llevando a cabo estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

INTERACCIONES:

Uso con otras vacunas:

CERVARIX[®] puede ser administrada concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas: Vacuna antígeno reducido difteria-tétanos-pertusis acelular (dTpa), vacuna poliovirus inactivada (IPV) y la vacuna combinada dTpa-IPV, vacuna anti-hepatitis A (inactivada) (HepA), vacuna anti-hepatitis B (rDNA) (HepB) y la vacuna combinada HepA-HepB.

La administración de **CERVARIX**[®] al mismo tiempo que **TWINRIX**[®] (vacuna combinada HepA-HepB) no ha demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos para los antígenos de HPV y hepatitis A. La media geométrica del título de anticuerpos anti-HBs fue menor en la coadministración, pero se desconoce la significancia clínica de esta observación ya que las tasas de seroprotección se mantienen iguales. La proporción de sujetos que alcanzó un título de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml fue del 98,3% para la vacunación concomitante y 100% para la vacunación con **TWINRIX**[®] solamente.

Si **CERVARIX**[®] se administrara simultáneamente con otras vacunas inyectables, siempre deberán aplicarse en sitios diferentes.

Uso con anticonceptivos hormonales:

En estudios clínicos de eficacia, aproximadamente el 60% de las mujeres que recibieron **CERVARIX**[®] usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia que el uso de anticonceptivos hormonales haya impactado en la eficacia de **CERVARIX**[®].

Uso con inmunosupresores sistémicos:

Como sucede con otras vacunas, podría esperarse que no se obtenga una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamientos inmunosupresivos.

Embarazo:

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en embarazadas. Se han reportado embarazos durante el programa de desarrollo clínico, pero estos datos son insuficientes para recomendar el uso de **CERVARIX**[®] durante el embarazo. Por lo tanto, la vacunación debería ser pospuesta hasta finalizar el embarazo.

El efecto de **CERVARIX**[®] sobre la supervivencia y el desarrollo embrionario, perinatal y posnatal ha sido evaluado en ratas. Los estudios en estos animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad, la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Lactancia:

El efecto en niños amamantados de madres a las que se les administró **CERVARIX**[®] no ha sido evaluado en estudios clínicos.

CERVARIX[®] sólo deberá utilizarse durante el período de lactancia cuando las posibles ventajas excedan los riesgos posibles.

Los datos serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-HPV16 y anti-HPV18 a través de la leche durante el período de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna son excretados en la leche humana.

Efectos en la fertilidad:

La fertilidad no se vio afectada en las ratas hembra que recibieron el doble de la dosis clínica de **CERVARIX**[®] por administración intramuscular 30 días antes del apareamiento.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:

No se han realizado estudios para investigar el efecto de **CERVARIX**[®] sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias.

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRAIDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 1547²



REACCIONES ADVERSAS:

Datos de estudios clínicos

En estudios clínicos se administraron cerca de 45.000 dosis de CERVARIX® a 16.000 sujetos aproximadamente con edades comprendidas entre los 9 y 72 años.

Estos sujetos fueron monitoreados para determinar la seguridad de la vacuna.

La reacción más comunmente observada después de la administración de la vacuna fue el dolor en el sitio de inyección, informado después de 78% de la totalidad de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron entre leves a moderadas y no fueron por un período largo de tiempo.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con la vacunación se clasificaron por orden de frecuencia.

La frecuencias se informaron como:

Muy comunes ($\geq 1/10$)

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Infecciones e infestaciones:

Poco comunes: Infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Poco comunes: Linfadenopatía.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: Mareos.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Manifestaciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Comunes: Prurito, erupción, urticaria.

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy comunes: Mialgias.

Comunes: Artralgias.

Trastornos generales y relacionados con el sitio de aplicación:

Muy comunes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, tumefacción; fatiga.

Comunes: Fiebre.

Poco comunes: Otras reacciones en el sitio de inyección como induración, parestesia local.

Datos post-comercialización

Trastornos del sistema inmune:

Raramente: Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas), angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Raramente: Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, a veces acompañado con movimientos tónico-clónicos.

Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros.

Naturaleza y contenido del envase:

CERVARIX® se presenta en jeringa prellenada con o sin aguja y en frasco ampolla.

CERVARIX® se presenta como una suspensión blanquecina turbia. Durante el almacenamiento puede observarse un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro.

MU

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los datos disponibles son insuficientes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

CERVARIX® se presenta en jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión) con o sin aguja o en frasco ampolla (0,5 ml de suspensión).

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Conservar en el envase original protegido de la luz.

Instrucciones para uso y manejo:

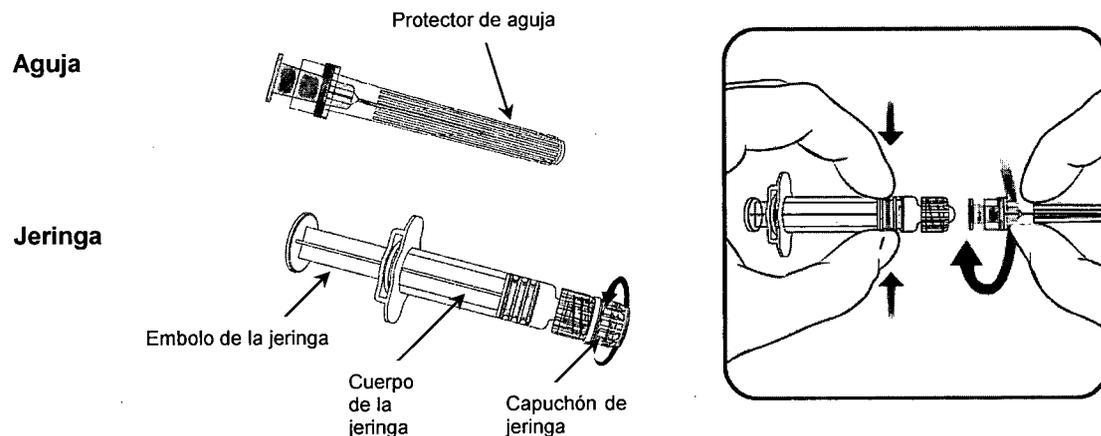
Durante el almacenamiento de la jeringa/frasco ampolla puede observarse un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

El contenido de la jeringa/frasco ampolla debe inspeccionarse visualmente antes y después de agitarlo para observar la presencia de partículas extrañas y/o de un aspecto físico anormal antes de la administración.

Si se observaran estas características la vacuna debe descartarse.

La vacuna debe agitarse exhaustivamente antes de utilizarla.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada



1. Sostener el cuerpo de la jeringa en una mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa), desenroscar el capuchón de la jeringa girándolo en sentido antihorario.
2. Para unir la aguja a la jeringa, girar la aguja en sentido horario en la jeringa hasta que sienta que trabó (ver dibujo).
3. Quitar el protector de aguja, que en ocasiones puede ser un poco duro.
4. Administrar la vacuna.

Todo producto de desecho no utilizable debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.166.
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 1547

2268



Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. - (011) 4725-8900.

GDS16-IP110 / GDS17-IP111 / GDS18-IP112
Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp.N°

MU

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15472