



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

DISPOSICIÓN Nº 0586

BUENOS AIRES, 22 ENE 2016

VISTO el Expediente Nº 1-47-7248-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos información para el paciente para la Especialidad Medicinal: GARDASIL/VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 y 18, forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 53.353.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.



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

DISPOSICIÓN Nº 0586

Que a fojas 135 a 136 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícese los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada GARDASIL/VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 6, 11, 16 y 18, forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 53.353, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan a fojas 29 a 50, 55 a 76 y 81 a 102 para prospectos; a fojas 51 a 54, 77 a 80 y 103 a 106 para información para el paciente; desglosándose los correspondientes a fojas 29 a 50 y 51 a 54, respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.353 en los términos de la Disposición Nº 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº **0 5 8 6**

ARTÍCULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de una copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-7248-15-4

DISPOSICIÓN Nº **0 5 8 6**

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0586** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 53.353 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6430/06

Tramitado por expediente N° 1-47-3215-06-2

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 5528/12	Fojas 29 a 50, 55 a 76 y 81 a 106, desglosándose las correspondientes fojas 29 a 50
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	-----	Fojas 51 a 54, 77 a 80 y 103 a 106 , desglosándose las correspondientes fojas 51 a 54



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

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 MSD ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 53.353 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **22 ENE 2016**.

Expediente N° 1-47-7248-15-4

DISPOSICION N° **0 5 8 6**

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

0586



PROSPECTO PARA EL PRESCRIPTOR

GARDASIL®

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

VENTA BAJO RECETA

22 ENE 2016

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

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

No contiene conservantes o antibióticos.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

GARDASIL® es una vacuna cuadrivalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (HPV). Según Código ATC – J07BM01 – Vacuna vírica.

DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

GARDASIL es una vacuna cuadrivalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Las VLPs no contienen DNA viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El HPV sólo infecta


Jose Nerone
Apoderado Legal


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico



a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

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

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

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

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

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

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

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

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

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

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

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

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

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

	Gardasil	Placebo	% de Eficacia a los 2 años (IC 95%)	Gardasil	Placebo	% de Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	0 8487	53 8460	100 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
AIS relacionado al HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	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, este caso de CIN 3 en un paciente infectado crónicamente con HPV 52 es probable que esté causalmente relacionado al HPV 52. En sólo 1 de 11 muestras, el HPV 16 fue encontrado (en el mes 32.5) y no fue detectado en tejido extraído durante el Procedimiento LEEP (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica). En el segundo caso observado de CIN 3 en una paciente infectada con HPV 51 en el día 1 (en 2 de 9 muestras), el HPV 16 fue detectado en biopsia en el mes 51 (en 1 de 9 muestras) y el HPV 56 fue detectado en 3 de 9 muestras el mes 52 en los tejidos extraídos durante el procedimiento LEEP.

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



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

Al final del estudio y en protocolos combinados,

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

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

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

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

En el protocolo 012, la eficacia de **GARDASIL** contra la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses (\pm 1 mes) o mayor] relacionada al HPV 16 fue de 98.7% (IC 95%: 95.1, 99.8) y 100% (IC 95%: 93.2, 100.0) para el HPV 18 respectivamente, luego de un seguimiento de hasta 4 años (promedio de 3.6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia contra el HPV 16 fue del 100,0% (IC 95%: 93.9, 100.0) y de 100% (IC 95%: 79.9, 100.0) para el HPV 18, respectivamente.

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

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

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

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


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

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

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

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

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

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

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

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

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

El impacto de **GARDASIL** contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el HPV (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de HPV) fue evaluado comenzando 30 días después de la primera dosis, en 17599 sujetos reclutados en dos ensayos de eficacia de fase III (protocolos 013 y 015). Entre los sujetos que eran naïve a 14 tipos comunes de HPV y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de **GARDASIL** re-

dujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de HPV incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8%) al final del estudio.

En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causado por cualquier tipo de HPV) y de las verrugas genitales, fue mucho menor, con una reducción del 18.4% (IC 95%: 7.0, 28.4) y de 62.5% (IC 95%: 54.0, 69.9), respectivamente, ya que **GARDASIL** 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 **GARDASIL** sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales, independientemente de los tipos de HPV causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al HPV (naïve a 14 tipos frecuentes de HPV y con un PAP negativo al día 1), **GARDASIL** 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 **GARDASIL** contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al HPV 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17599) luego de un seguimiento medio de 3.7 años (al final del estudio). La eficacia contra las variables de la enfermedad causadas por las combinaciones pre-específicas de los tipos de HPV no incluidos en la vacuna fue medida. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del HPV.

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

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

Naïves a ≥ 1 tipo de HPV				
Variable de eficacia compuesta	Gardasil	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	casos	casos		
(HPV 31/45)†	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58)§	111	150	25.8%	4.6, 42.5

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

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

10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna ‡	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Tipos relacionados a HPV 16 (especies A9)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
				26.2, 74.1
HPV 31	23	52	55.6%	±
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 ±
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 ±
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 ±
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 ±
Tipos relacionados a HPV 18 (especies A7)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 ±
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 ±
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 ±
Especies A5 (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 ±
Especies A6 (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 ±

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

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

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

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

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

La eficacia de **GARDASIL** 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.

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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 (**GARDASIL**= 299; placebo=299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH).

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Añoderado

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

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

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

Tabla 4

Análisis de eficacia de **GARDASIL** 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	GARDASIL		Control SHAA		% de Eficacia (IC 95%)
	N**	Número de casos	N	Número de casos	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6; 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3; 93,4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100,0 (8,2; 100,0)
No acuminado	194	4	208	11	60,4 (-33,5; 90,8)

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

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

IC = Intervalo de confianza

Control SHAA = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

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

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

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

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 GARDASIL frente a las lesiones genitales externas en la población PPE* de hombres de 16 a 26 años de edad

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

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

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

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

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

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

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Batonas
COORDINADOR TÉCNICO

La eficacia de **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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), **GARDASIL** 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).

Immunogenicidad

Ensayos para Medir la Respuesta Inmune

No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del HPV.

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

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

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

*Respuestas inmunes a **GARDASIL** 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 **GARDASIL** seroconvirtieron anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 y anti-HPV 18 respectivamente, en 1 mes después de la dosis 3. En el ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años, en el 98,4%, 98,1%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron **GARDASIL** 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 **GARDASIL** 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. **GARDASIL** indujo una media geométrica de los títulos (GMTs) de anti-HPV alta 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados.

Tal y como se esperaba, los títulos de anticuerpos observados en mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019) fueron menores que los observados en mujeres de 16 a 26 años.

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

Eficacia puente de GARDASIL de Mujeres a chicas

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

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

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

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

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

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

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

Eficacia puente de GARDASIL de hombres a chicos


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado


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

Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparár la inmunogenicidad de **GARDASIL** 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-VPV 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicos de 9 a 15 años de edad con las de hombres de 16 a 26 años de edad.

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

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

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

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

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

Persistencia de la Respuesta Inmune de **GARDASIL** en los Ensayos Clínicos

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

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

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

0586



En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2,9 años, el 94,0%, 97,9% y 57,1% de los individuos que recibieron **GARDASIL** en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el seguimiento a más largo plazo en mujeres de 16 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años, los individuos que fueron seronegativos para VPH 6, 11, 16 y 18 en el cLIA al final del ensayo estaban aún protegidos frente a la enfermedad clínica.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en mujeres vacunadas que eran seropositivas al/ los tipo(s) relevante(s) del HPV antes de la vacunación. Además, un subgrupo de mujeres vacunadas que recibieron una dosis de prueba de **GARDASIL** 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs anti-HPV observadas 1 mes después de la dosis 3.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

GARDASIL, 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 histomorfológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

Individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de **GARDASIL** en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron **GARDASIL**). 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 **GARDASIL** 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 **GARDASIL** (0, 6 meses) no fue inferior y fue mayor a la respuesta inmune en mujeres de 16 a 26 años de edad (n= 246) que recibieron 3 dosis de **GARDASIL** (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.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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



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

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

INDICACIONES:

- **GARDASIL** es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

-Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH);

-Verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

- **GARDASIL** es una vacuna indicada en niñas, niños, mujeres y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH

- Neoplasia intraepitelial anal (AINLo) grados 1, 2 y 3.

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

GARDASIL debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Limitaciones de GARDASIL: Uso y Efectividad

- Quienes reciben **GARDASIL** no deben interrumpir las evaluaciones del cáncer anal si fue recomendado por un profesional de la salud.
- El uso de **GARDASIL** 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 **GARDASIL** sólo protege contra aquellos cánceres vulvares, vaginales y anales causados por los VPH 16 y 18..

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

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

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

Individuos de 14 años en adelante

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

Jose Nerone
Apoderado Legal

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico



La segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

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

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

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de **GARDASIL** en niños/niñas menores de 9 años de edad. No hay datos disponibles (ver **Descripción y Farmacología Clínica**).

Forma de administración:

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

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

La vacuna debe administrarse como es suministrada; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa de vacuna recomendada.

Agitar bien antes de usar. Es necesaria una agitación vigorosa inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

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

Utilización del Vial de dosis única

Extraer la dosis de 0,5 mL de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos, ni detergentes. Una vez que se ha perforado el vial de dosis única, la vacuna extraída debe utilizarse inmediatamente, y el vial debe ser desechado.

Eliminación

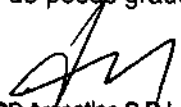
La eliminación de los productos no utilizados o de los envases debe realizarse en cumplimiento con la normativa local vigente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de **GARDASIL** no deben recibir más dosis de **GARDASIL**.

La administración de **GARDASIL** 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.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: La decisión de vacunar a un individuo debería tener en cuenta su riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Podrían suceder síncope (desmayos) con cualquier vacunación, en especial en adolescentes y adultos jóvenes. Han ocurrido casos de Síncopa, a veces asociado con caídas y/o movimientos tónico-clónicos, luego de la vacunación con **GARDASIL** (ver Reacciones Adversas). Por lo tanto, los sujetos vacunados deberían ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos luego de la administración de **GARDASIL**. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

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

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

GARDASIL está indicado únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. **GARDASIL** no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, lesiones displásicas cervicales, vulvares y vaginales de alto grado o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el HPV ya preexistentes.

GARDASIL no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

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

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

La vacuna y la inmunogenicidad de la vacuna se han evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) u otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede aparecer hemorragia después de una administración intramuscular en estos individuos.

0586



Actualmente se desconoce la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante los 4,5 años posteriores a la finalización del esquema de 3 dosis. Están en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para respaldar la intercambiabilidad de **GARDASIL** con otras vacunas de HPV.

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna= 1.894 frente a placebo = 1.925) informaron de al menos 1 embarazo. No hubo diferencias significativas en el tipo de anomalías o la proporción de embarazos con consecuencias adversas en los pacientes tratados con **GARDASIL** 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 **GARDASIL** administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de **GARDASIL** 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 **GARDASIL** o placebo durante los ensayos clínicos, la tasa de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables en los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, **GARDASIL** puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductora (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se han observado en ratas efectos sobre la fertilidad masculina (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas


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

Interacciones Medicamentosas

En todos los ensayos clínicos, fueron excluidos los individuos que habían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 6 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

La administración concomitante de **GARDASIL** (pero, para vacunas inyectadas, en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del HPV. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/mL) no se vieron afecta-


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

0586



dos (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.

GARDASIL puede administrarse de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-VPV más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que una vacuna combinada de dTap-IPV se administró concomitantemente con la primera dosis de **GARDASIL** (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se les administró a los sujetos **GARDASIL** o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (6 estudios) o en un subconjunto predefinido (un estudio) de la población en estudio vigilada mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de **GARDASIL** o placebo. De los individuos monitorizados mediante VRC, 10.088 recibieron **GARDASIL** (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 **GARDASIL** con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención:

[Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Muy Raras ($<1/10.000$)]

Experiencia post-comercialización

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

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	No conocida	Celulitis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	No conocida	Mareo ¹ *, Síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en la extremidad
	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

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


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: pirexia.

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

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

Además, en los ensayos clínicos, las reacciones adversas consideradas por el investigador del estudio como relacionadas con la vacuna o el placebo, fueron observadas a frecuencias inferiores al 1%:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

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

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

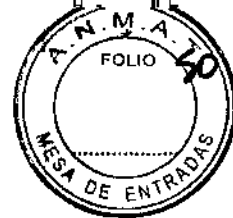
PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 1 vial monodosis.

Jose Nerone
Apoderado Legal

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico

0586



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 y 8° C. NO CONGELAR.

MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

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

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

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

Director Técnico: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT:

WPC-V501-I-112013


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apooderado


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



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

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES GARDASIL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

GARDASIL está indicada para prevenir estas enfermedades. La vacuna no se utiliza para tratar las enfermedades relacionadas con el VPH. GARDASIL 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, GARDASIL puede proteger todavía frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del VPH de la vacuna.

GARDASIL no puede causar las enfermedades frente a las que protege.

GARDASIL 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.

GARDASIL debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales

2. ANTES DE RECIBIR GARDASIL

No debe recibir GARDASIL si

- Usted o su hijo/a es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de GARDASIL (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 GARDASIL
- Usted o su hijo/a padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

Tenga especial cuidado con GARDASIL

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



0586

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

Uso de otros medicamentos

GARDASIL 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).

GARDASIL 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 GARDASIL.

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO SE ADMINISTRA GARDASIL

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

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

GARDASIL 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

GARDASIL debe administrarse siguiendo un esquema de 3 dosis

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

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

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

MSD Argentina S.R.L.
José Nefone
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.
Fern. Alejandro H. Balones
CO-DIRECTOR TÉCNICO



GARDASIL 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 GARDASIL

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 GARDASIL, las siguientes dosis necesarias para completar el régimen de vacunación también deben ser de GARDASIL y no de otra vacuna frente al VPH.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de GARDASIL.

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

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

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

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

Se han observado más casos de dolor de cabeza e hinchazón en el lugar de inyección cuando se administran durante la misma visita GARDASIL 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 GARDASIL incluyen:

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

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE GARDASIL

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

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

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



6. INFORMACIÓN ADICIONAL

0586

Composición de GARDASIL

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

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

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

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son:

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

Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de GARDASIL suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA

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

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

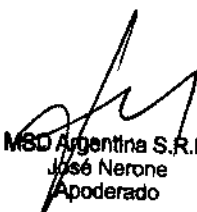
Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Corp. Summeytown Pike, West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y Comercializado en Argentina por: **MSD Argentina SRL**, Cazadores de Coquimbo 2857, Piso 4, Munro – Buenos Aires.
Directora Técnica: Cristina B. Wiede – Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: / /

WPPI-V501-I-112013


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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