



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4690-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-0000-888-18-6

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-888-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada SILGARD VHP/VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPOS 6,11,16 Y 18, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 57.816.

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

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

Que de fojas 219 a 220 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 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada SILGARD VHP/VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPOS 6,11,16 Y 18), forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N°57.816

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de rótulos, prospectos e información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-15439830-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-888-18-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.11 09:42:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117884
Date: 2018.05.11 09:42:39 -0300

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

SILGARD VPH®

Vacuna cuadrivalente recombinante contra el
Virus del Papiloma Humano tipos 6, 11, 16 y 18

Suspensión inyectable – Vía intramuscular

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada envase monodosis de 0,5 ml contiene: Partículas similares a virus de Papiloma Humano (VPH-VLPs): Proteína L1 del VPH 6 20 µg; Proteína L1 del VPH 11 40 µg; Proteína L1 del VPH 16 40 µg; Proteína L1 del VPH 18 20 µg. Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 225 µg; Cloruro de sodio 9,56 mg; L-histidina 0,78 mg; Polisorbato 80 50 µg; Borato de sodio 35 µg; Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

No contiene conservantes o antibióticos.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

SILGARD VPH es una vacuna cuadrivalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las VLPs no contienen DNA viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El VPH sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que el VPH 16 y el VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales y el 75% - 80% de cánceres anales: del 80% 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 VPH. El VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y el 10% de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1). La CIN 3 y el AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasivo.

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

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de SILGARD VPH en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Coriani

IF-2018-15439830-ARN-REG-ANMAT

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastián Comellas
Farmacéutico – M.P. 19.644
Director Técnico

página 1 de 30

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 16 a 26 años fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH. Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente y enfermedad relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005).

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

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

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 015 en mujeres de 16 a 23 años de edad, en la población por protocolo de eficacia (PPE) de mujeres vacunadas con SILGARD VPH en el estudio base, no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado) hasta aproximadamente al menos 8 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera de hasta aproximadamente 6 años.

Eficacia en mujeres naïve a/llos tipo(s) relevante(s) 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) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve a/llos tipo(s) de VPH 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 VPH en el momento del reclutamiento.

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

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. [Firma]

IF-2018-15439830-AR-DECRB#ANMAT

Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech S.A.



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

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

	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia a los 2 años (IC 95%)	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos	Número de casos		Número de casos	Número de casos	
	Número de sujetos *	Número de sujetos *		Número de sujetos *	Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18	0	53	100 (92.9, 100.0)	2**	112	98.2 (93.5, 99.8)
	8487	8460		8493	8464	
CIN 3 relacionado al VPH 16/18	0	29	100 (86.5, 100.0)	2**	64	96.9 (88.4, 99.6)
	8487	8460		8493	8464	
AIS relacionado al VPH 16/18	0	6	100 (14.8, 100.0)	0	7	100 (30.6, 100.0)
	8487	8460		8493	8464	

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

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

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

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

Al final del estudio y en protocolos combinados

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

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

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan A. Coriani

[Firma]

IF-2018-15429830-ANMAT

Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644

Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



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

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

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

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

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

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

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

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

	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia ** a los 2 años (IC 95%)	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18	122	201	39.0 (23.3, 51.7)	146	303	51.8 (41.1, 60.7)
	9831	9896		9836	9904	
CIN 3 relacionado al VPH 16/18	83	127	34.3 (12.7, 50.8)	103	191	46.0 (31.0, 57.9)
	9831	9896		9836	9904	
AIS relacionado al VPH 16/18	5	11	54.3 (<0, 87.6)	6	15	60.0 (<0, 87.3)
	9831	9896		9836	9904	

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. [Firma]
Aprobado

IF-2018-1312209-APROBADO#ANMAT

Sebastián Cometas
Farmacológico - M.P. 19.944
Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego de 30 días después del Día 1.
** El porcentaje de eficacia es calculado de los protocolos combinados. La eficacia para el CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18, está basada en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. 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 VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 73.7% (IC 95%: 40.3, 89.4), contra la VaIN 2/3 relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 85.7% (IC 95%: 37.6, 98.4), y contra las verrugas genitales relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 80.3% (IC 95%: 73.9, 85.3) en los protocolos combinados al final del estudio.

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

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

El impacto de SILGARD VPH contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el VPH (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de VPH) fue evaluado comenzando 30 días después de la primera dosis, en 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 VPH y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de SILGARD VPH redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de VPH incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8%) al final del estudio.

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

Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de SILGARD VPH sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales, independientemente de los tipos de VPH causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al VPH (naïve a 14 tipos frecuentes de VPH y con un PAP negativo al día 1), SILGARD VPH redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41.9% (IC 95%: 27.7%, 53.5%) al final del estudio. En la población ITT, la reducción correspondiente fue de 23.9% (IC 95%: 15.2, 31.7).

Eficacia de protección cruzada

La eficacia de SILGARD VPH contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al VPH 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17599) luego de un seguimiento medio de 3.7 años (al final del estudio). La eficacia

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Soriani
Aprobado

IF-2018-15439830-APN-DEGPR#ANMAT

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644

página 5 de 30 Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



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

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

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

La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4.0 años.

● En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 019 para mujeres de 24 a 45 años de edad, en la población por protocolo de eficacia (PPE) de mujeres vacunadas con SILGARD VPH en el estudio base, no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado y Verrugas Genitales) hasta aproximadamente al menos 6 años.

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

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

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88.7% (IC 95%: 78.1; 94.8).

● La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84.7 % (IC 95%: 67.5; 93.7).

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

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

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47.2% (IC 95%: 33.5; 58.2).

La eficacia de SILGARD VPH frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 41.6% (IC 95%: 24,3; 55,2).

SINERGIUM Biotech S.A. - 2018-1549
Juan Carlos Castani
Autorizado

SINERGIUM Biotech S.A.
Subsidiaria Comercial
Farmacéutica - M.P. 19.544
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



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

● **Eficacia en hombres de 16 a 26 años**

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

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

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

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

La infección por VIH fue un criterio de exclusión (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

● **Eficacia profiláctica - Enfermedad anal causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH**

SILGARD VPH fue eficaz para disminuir la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (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).

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan F. Pariani

IF-2018-15439

SINERGIUM Biotech S.A. ANMAT

Sebastián Correas

Farmacéutico - M.P. 19.841

Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



Tabla 4: Análisis de eficacia de SILGARD VPH para la enfermedad anal en la población PPE* de chicos y hombres de 16 a 25 años de edad en el Subestudio HSH para los tipos de la vacuna del VPH

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

* La población PPE consistió en individuos que habían recibido las 3 vacunaciones dentro de 1 año del enrolamiento, no habían tenido desvíos importantes del protocolo del estudio y no estaban infectados (seronegativos y con PCR negativa) con los tipos relevantes del VPH (Tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7). **N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7. IC = Intervalo de confianza. Control SHAA = Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

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

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. Globalmente, el 83% de los hombres (87% de individuos heterosexuales y 61% de individuos HSH) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

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

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

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. [Signature]

IF-2018-15429650-ANMAT
SINERGIUM Biotech S.A.
Sobestian Comedias
Farmacéutica - M.P. 19.044
Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech S.A.



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

Variable de eficacia	SILGARD VPH		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18					
Lesiones genitales externas	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Verrugas genitales	1.394	3	1.404	28	89,3 (85,3; 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).

Actualmente se desconoce la duración de la protección frente al cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020 para hombres de 16 a 26 años de edad, en la población por protocolo de eficacia (PPE) de hombres vacunados con SILGARD VPH en el estudio base, no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6/11 relacionados con verrugas genitales, VPH 6/11/16/18 relacionados con lesiones genitales externas y VPH 6/11/16/18 relacionadas con AIN de cualquier grado en HSH) hasta aproximadamente al menos 6 años.

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

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

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

La eficacia de SILGARD VPH frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 y AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 en el subestudio HSH fue del 54,2% (IC 95%: 18,0; 75,3; 18/275 frente a 39/276) y del 57,5% (IC 95%: -1,8; 83,9; 8/275 frente a 19/276 casos), respectivamente.

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

El impacto de SILGARD VPH frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2.545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Pro-

SINERGIUM Biotech S.A.
Juan F. Galloni
Aprobado

IF-2018-15438-2018-ANMAT
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de SILGARD VPH redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC 95%: 58,0%; 93,0%). En la población de análisis completa (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de LGE fue menor, con una reducción del 59,3% (IC 95%: 40,0; 72,9), ya que SILGARD VPH no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos

El impacto de SILGARD VPH sobre las tasas de biopsia y tratamiento de LGE independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 2.545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH), SILGARD VPH redujo la proporción de hombres que se sometieron a una biopsia en un 54,2% (IC 95%: 28,3; 71,4) y que fueron tratados en un 47,7% (IC 95%: 18,4; 67,1) al final del estudio. En la población FAS la reducción correspondiente fue del 45,7% (IC 95%: 29,0; 58,7) y del 38,1% (IC 95%: 19,4; 52,6).

Inmunogenicidad

Ensayos para medir la respuesta inmune

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

La inmunogenicidad de SILGARD VPH fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n=10.723; placebo n=9.409), en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n:3.108; placebo n:2.308) y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (SILGARD VPH n=1.911, placebo n=1.908).

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

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

Respuestas inmunes a SILGARD VPH un mes después de la tercera dosis

En los estudios clínicos, en mujeres de 16 a 26 años, en el 99,8%, 99,8%, 99,8% y 99,5% de los individuos que recibieron SILGARD VPH seroconvirtieron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 respectivamente, en 1 mes después de la dosis 3. En el ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años, en el 98,4%, 98,1%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron SILGARD VPH se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la administración de la tercera dosis. En el ensayo clínico en hombres de 16 a 26 años, en el 98,9%, 99,2%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron SILGARD VPH se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. SILGARD VPH indujo una media geométrica de los títulos (GMTs) de anti-VPH alta 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados.

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

Los niveles anti-VPH en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por VPH (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-VPH (GMTs) en los sujetos vacunados se man-

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Coriani
Aprobado

IF-2018-15439-SINERGIUM Biotech S.A. ANMAT

Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



tuvieron el nivel o por encima del umbral de seropositividad durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III (ver más adelante el apartado sobre *Persistencia de la respuesta inmune de SILGARD VPH en los ensayos clínicos*).

Eficacia puente de SILGARD VPH de mujeres a chicas

Un estudio clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de SILGARD VPH en chicas de 10 a 15 años de edad con la de mujeres de 16 a 23 años de edad. En el grupo de la vacuna, del 99,1 al 100% seroconvirtieron para todos los serotipos de la vacuna 1 mes después de la dosis 3. La tabla 6 compara las GMTs anti VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicas de 9 a 15 años de edad con los de mujeres de 16 a 26 años de edad.

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

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
VPH 18	920	1040 (965, 1120)	2796	482 (444, 480)

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

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

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

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018 para chicas de 9-15 años de edad, vacunadas con SILGARD VPH en el estudio base, no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado y Verrugas Genitales) después de una media de seguimiento de aproximadamente 6,9 años.

Eficacia puente de SILGARD VPH de hombres a chicos

Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de SILGARD VPH en chicos de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo de la vacuna, entre el 97,4% y el 99,9% seroconvirtieron a todos los serotipos de la vacuna en 1 mes después de la dosis 3.

La Tabla 7 compara las GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicos de 9 a 15 años de edad con las de hombres de 16 a 26 años de edad.

SINERGIUM Biotech S.A. IF-2018-15439830-APN-DEC-DR#ANMAT
Juan E. Carrari

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19/644

página 12 de 30 Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de SILGARD VPH en 128 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron SILGARD VPH). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

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

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

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

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

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

SINERGIUM BIOTECH S.A.

Juan E. Corbelli

IF-2018-15439830-ARN-DECRR#ANMAT

SINERGIUM BIOTECH S.A.

Sebastián Corbelli

Farmacéutico - M. P. 19644

Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



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

INDICACIONES

SILGARD VPH es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

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

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

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

Ver DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

SILGARD VPH debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Limitaciones de SILGARD VPH: Uso y Efectividad

- Quienes reciben SILGARD VPH no deben interrumpir las evaluaciones del cáncer anal si fue recomendado por un profesional de la salud.
- El uso de SILGARD VPH no está destinado al tratamiento de lesiones genitales externas activas, cánceres cervical, vulvar, vaginal y anal, CIN, VIN, VaIN o AIN
- No todos los cánceres vulvares, vaginales y anales son causados por el VPH y SILGARD VPH sólo protege contra aquellos cánceres vulvares, vaginales y anales causados por los VPH 16 y 18.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

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

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

Individuos de 14 años en adelante

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

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

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

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Casarri
Apodado

IF-2018-154398

SINERGIUM Biotech S.A.
C.A.B. IN. DE. C. B. A. N. M. A. T.
Sebastian Comellas
Farmacológico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de SILGARD VPH completen el régimen de vacunación de 3 dosis con SILGARD VPH (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de SILGARD VPH en niños/niñas menores de 9 años de edad. No hay datos disponibles (ver DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Forma de administración

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo. SILGARD VPH no debe ser inyectada intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea e intradérmica, y por lo tanto no están recomendadas.

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

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

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

Utilización del vial de dosis única

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

Utilización de la jeringa prefrendada

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

Si el envase contiene 2 agujas de diferente longitud, elija la más apropiada para asegurar una administración IM en función de la talla y peso del individuo.

Eliminación

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

La administración de SILGARD VPH debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre de pocos grados no es una contraindicación para la inmunización.

SINERGIUM Biotech S.A.
Juan E. Sorrenti

SINERGIUM Biotech S.A.
IF-2018-15439830-2018-03-ANMAT
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



(96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-Hepatitis B se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

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

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

B. Resumen tabulado de reacciones adversas

Ensayos clínicos

La Tabla 8 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con SILGARD VPH con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención:

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

Experiencia post-comercialización

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. [Firma]

IF-2018-15439890-ANMAT

Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19/844
Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech S.A.

La Tabla 8 también incluye acontecimientos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso tras la comercialización de SILGARD VPH por todo el mundo. Debido a que estos acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia "no conocida" a estos acontecimientos adversos.

Tabla 8: Acontecimientos adversos tras la administración de SILGARD VPH en los ensayos clínicos y en el seguimiento post-comercialización

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

* Acontecimientos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). ¹ Durante los ensayos clínicos, se observó mareo como una reacción adversa frecuente en mujeres. En hombres, no se observó mareo con una frecuencia mayor en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo.

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.

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Coriani
Aplicado

IF-2018-15439830-APN-DECBR#ANMAT

SINERGIUM Biotech S.A.

Sebastián Cornelias

Farmacéutico - M.P. 19.944

Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raras: urticaria.

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-8686/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-8648/4658-7777

PRESENTACIONES

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 2 y 8 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

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

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

Director Técnico: Sebastian Enrique Comellas- Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Enero 2018

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Coriani
Asesor

IF-2018-15439830-APN-DECBR#ANMAT

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastian Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

página 21 de 50

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE SILGARD VPH®

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES SILGARD VPH Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Estas enfermedades incluyen cáncer de cuello de útero, lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones precancerosas del ano y verrugas genitales en hombres y mujeres; cáncer anal y cervical. Los tipos 16 y 18 del VPH son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero; el 75-80% de los casos de cáncer anal; del 70% de las lesiones precancerosas de vulva y vagina relacionadas con el VPH; del 75% de las lesiones precancerosas del ano relacionadas con el VPH. Los tipos 6 y 11 del VPH son responsables de aproximadamente el 90% de los casos de verrugas genitales.

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

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

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

SINERGIUM Biotech S.A. 2018-15439830-APN-DECBR#ANMAT

Juan F. Cardini
Apoderado

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.844
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



SILGARD VPH debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales

2. ANTES DE RECIBIR SILGARD VPH

No debe recibir SILGARD VPH si

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

Tenga especial cuidado con SILGARD VPH

Informe a su médico si usted o su hijo/a:

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

Como con cualquier vacuna, SILGARD VPH no asegura una protección completa al 100% de los vacunados.

SILGARD VPH no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las medidas adecuadas para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.

SILGARD VPH no protege frente a otras enfermedades no causadas por el Virus del Papiloma Humano.

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. No deje de seguir los consejos de su médico acerca de las pruebas Papanicolaou/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.

Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre SILGARD VPH:

- Actualmente se desconoce la duración de la protección. Están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si sería necesaria una dosis de refuerzo.

Uso de otros medicamentos

SILGARD VPH puede administrarse con una vacuna de Hepatitis B o con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. [Firma]
Folleto

IF-2018-15439830-APN-DECBR#ANMAT

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644

página 23 de 30 Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



(inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

SILGARD VPH puede no tener un efecto óptimo si:

- Se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO SE ADMINISTRA SILGARD VPH

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

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

SILGARD VPH puede administrarse siguiendo un esquema de 2 dosis:

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 6 meses después de la primera inyección

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

Si tiene de 14 años en adelante

SILGARD VPH debe administrarse siguiendo un esquema de 3 dosis

Primera inyección: en la fecha elegida

Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

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

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

SINERGIUM Biotech S.A.
Juan Carlos Gómez
Apoderado

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastián Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



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

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE SILGARD VPH

La vacuna no debe ser utilizada después de la fecha que figura en el envase.
Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar.
Mantener la jeringa en el empaque exterior para protegerla de la luz.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de SILGARD VPH

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

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente: Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 6 20 microgramos; Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 11 40 microgramos; Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 16 40 microgramos; Proteína L1 Virus del Papiloma Humano Tipo 18 20 microgramos

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato de sodio y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

SINERGIUM Biotech S.A.
Juan E. Giamani

SINERGIUM Biotech S.A.
IF-2018-15430830-APN-ENDEBR-ANMAT
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

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

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

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

Director Técnico: Sebastian Enrique Comellas- Farmacéutico.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?
Este prospecto se revisó por última vez: Enero 2018

SINERGIUM Biotech S.A.
Sebastian Enrique Comellas
Abogado

SINERGIUM Biotech S.A.
IF-2018-1143030-ANMAT-DECBR#ANMAT
Sebastian Enrique Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.844
Director Técnico

ORIGINAL



PROYECTO DE ROTULOS: ENVASE SECUNDARIO

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

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

Partículas similares a virus de Papiloma Humano (HPV-VLPs)	
Proteína L1 del HPV 6	20 µg
Proteína L1 del HPV 11	40 µg
Proteína L1 del HPV 16	40 µg
Proteína L1 del HPV 18	20 µg
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg
Cloruro de sodio	9,56 mg
L-Histidina	0,78 mg
Polisorbato 80	50 µg
Borato de sodio	35 µg
Agua para inyectables	c.s.p. 0,5 mL

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Agite bien antes de usar.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

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

Directo Técnico: Sebastian Enrique Comellas – Farmacéutico

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

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

SINERGIUM Biotech S.A.

Juan E. Comellas
Abogado

SINERGIUM Biotech S.A.
IF-2018-1542830-APN-DEGRR#ANMAT
Sebastian Enrique Comellas
Farmacéutico - M.P. 19.644
Director Técnico

ORIGINAL



SINERGIUM Biotech
S.A.



Vto.:
Lote N°:

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

SINERGIUM Biotech S.A.
Juan E. Cordero
Asesor

IF-2018-18458-ANMAT-DEC-18-#ANMAT
Subcomité Consultivo
Farmacéutico - M.P. 19.44
Director Técnico

ORIGINAL



**SINERGIUM Biotech
S.A.**



PROYECTO DE ROTULOS: ENVASE PRIMARIO

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

Vto.:
Lote N°:

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

SINERGIUM Biotech S.A.
Juan E. [Signature]

IF-2018- [Stamp] ANMAT
Farmacéutico - M.P. 19.844
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-15439830-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Abril de 2018

Referencia: 888-18-6 RÓTULOS, PROSPECTO E INF. PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.10 12:46:04 -0300'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.10 12:46:09 -0300'