



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000658-23-4

VISTO el expediente 1-47-2002-000658-23-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. solicita autorización de nueva presentación bivalente y nuevos rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARVAC/ANTÍGENO DE SUPERFICIE RECOMBINANTE DEL VIRUS SARS-COV-2 (DOMINIO DE UNIÓN AL RECEPTOR DE LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE ESPIGA VARIANTE GAMMA), autorizada por el Certificado N°59.957.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. la nueva presentación bivalente para la Especialidad Medicinal denominada ARVAC/ANTÍGENO DE SUPERFICIE RECOMBINANTE DEL VIRUS SARS-COV-2 (DOMINIO DE UNIÓN AL RECEPTOR DE LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE ESPIGA VARIANTE GAMMA), autorizada por el Certificado N° 59.957, que en lo sucesivo será: Nombre comercial: ARVAC; Nombre del Ingrediente Farmacéutico activo: ANTÍGENO DE SUPERFICIE RECOMBINANTE DEL VIRUS SARS-COV-2 (DOMINIO DE UNIÓN AL RECEPTOR DE LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE ESPIGA VARIANTE GAMMA); ANTÍGENO DE SUPERFICIE RECOMBINANTE DEL VIRUS SARS-COV-2 (DOMINIO DE UNIÓN AL RECEPTOR DE LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE ESPIGA VARIANTE ÓMICRON BA.4/5); Concentración: 50 mcg/dosis; Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable; Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de dosis farmacéutica o porcentual: Antígeno de superficie recombinante del virus SARS-COV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante Gamma): 25 microgramos/dosis; Antígeno de superficie recombinante del virus SARS-COV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante Ómicron BA.4/5: 25 microgramos/dosis, Gel de Hidróxido de Aluminio 0,5 mg Al; Fosfato sódico anhidro 0,090 mg; Fosfato disódico anhidro 0,071 mg; Cloruro de sodio 0,730 mg; L-Histidina 0,582 mg; Manitol 20,05 mg; Agua para inyectables. c.s.p. 0,5 ml; Envase Primario: Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro de 10 ml, con tapón de bromobutilo color gris y precinto de aluminio con una tapa de aluminio; Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro de 2 ml, con tapón de bromobutilo color gris y precinto de aluminio con una tapa de aluminio; Ampolla de vidrio tipo I incoloro de 1 ml.; Presentación: Estuche que contiene 1, 5, 25, 50 y 100 frascos ampolla monodosis; Estuche que contiene 1, 5, 25, 50 y 100 frascos ampolla multidosis; Estuche que contiene 1, 5, 25, 50 y 100 ampollas; Período de vida útil: 15 meses; Forma de conservación: Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar; Establecimientos elaboradores: LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. SITIO 2. Saladillo 2452 Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Elaboración del principio activo.; LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. SITIO 1, Carhué 1096/86. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Elaboración del Producto Terminado, Acondicionamiento Primario y Secundario y LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. SITIO 4, Av. Gral. Paz 14262/68 y De La Rosa 7415/95, Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Acondicionamiento Secundario Alternativo. Indicación: ARVAC es una vacuna de subunidad proteica recombinante de administración intramuscular para la indicación de refuerzo de esquemas de vacunación contra COVID-19 en personas mayores de 18 años que ya han recibido un esquema completo de vacunación primaria contra esta enfermedad. El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase los nuevos textos de rótulo, prospecto e información para el paciente que constan como: IF-2023-120661520-APN-DECBR#ANMAT; IF-2023-120662556-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-120663543-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.957 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rotulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.10.17 12:31:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.17 12:31:47 -03:00

Proyecto de Rótulo Primario de Monodosis (Frasco ampolla)

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Ómicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable x 0,5 mL de administración intramuscular
Agitar antes de usar

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 59.957

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86 – C1408GVB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico

Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

Proyecto de Rótulo Primario de Monodosis (Ampolla)

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Ómicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable x 0,5 mL de administración intramuscular
Agitar antes de usar

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 59.957

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86 – C1408GVB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico
Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Lote:
Vencimiento:

Proyecto de Rótulo Primario de Multidosis

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Ómicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable (10 dosis de 0,5 mL) de administración intramuscular
Agitar antes de usar

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 59.957

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86 – C1408GVB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico
Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Lote:
Vencimiento:

Proyecto de Rótulo Secundario de Monodosis en frasco ampolla

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Ómicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable x 0,5 mL de administración intramuscular
Agitar antes de usar

Contenido:

1 frasco ampolla x 0,5 mL

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula

Cada frasco ampolla de 0,5 mL contiene: antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga) variantes Gamma 25 mcg y Ómicron BA.4/5 25 mcg. Adyuvante: Hidróxido de aluminio. Excipientes: ver prospecto adjunto.

Posología y modo de administración

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86 - C1408GVB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico

Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 59.957

Lote:

Vencimiento:

Este proyecto de rotulo aplica también para la presentación de 5, 25, 50, 100 frasco ampolla conteniendo 0,5 mL.

Proyecto de Rótulo Secundario de Monodosis en ampolla

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Ómicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable x 0,5 mL de administración intramuscular
Agitar antes de usar

Contenido:
1 ampolla x 0,5 mL

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada frasco ampolla de 0,5 mL contiene: antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga) variantes Gamma 25 mcg y Ómicron BA.4/5 25 mcg. Adyuvante: Hidróxido de aluminio. Excipientes: ver prospecto adjunto.

Posología y modo de administración

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86 - C1408GVB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico
Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 59.957

Lote:
Vencimiento:

Este proyecto de rotulo aplica también para la presentación de 5, 25, 50, 100 ampolla conteniendo 0,5 mL.

Proyecto de Rótulo Secundario de Multidosis en frasco ampolla

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Ómicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable (10 dosis de 0,5 mL) de administración intramuscular
Agitar antes de usar

Contenido:

1 frasco ampolla x 5 mL

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula

Cada frasco ampolla de 5 mL contiene: 10 dosis de antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga) variantes Gamma 25 mcg y Ómicron BA.4/5 25 mcg. Adyuvante: Hidróxido de aluminio. Excipientes: ver prospecto adjunto.

Posología y modo de administración

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86 - C1408GVB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico

Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 59.957

Lote:

Vencimiento:

Este proyecto de rotulo aplica también para la presentación de 5, 25, 50, 100 frasco ampolla conteniendo 5 mL (10 dosis de 0,5 mL).



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS ARVAC BIVALENTE

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 13:43:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 13:43:40 -03:00

Proyecto de Prospecto Médico

ARVAC
VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD
Gamma 25 mcg / Omicron BA.4/5 25 mcg por dosis
Suspensión inyectable de administración intramuscular

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada frasco ampolla multidosis contiene 10 dosis de 0,5 ml de la siguiente composición para administración intramuscular simultánea:

Antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante Gamma)	25 µg
Antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante Omicron BA.4/5)	25 µg
Gel de hidróxido de aluminio (*)	0,5 mg de aluminio
Fosfato sódico anhidro	0,090 mg
Fosfato disódico anhidro	0,071 mg
Cloruro de sodio	0,730 mg
L-Histidina	0,582 mg
Manitol	20,05 mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5 ml

(*) Se ajusta la cantidad de gel de hidróxido de aluminio para obtener una concentración de aluminio de 0,5 mg por dosis de 0,5 ml.

Cada ampolla y frasco-ampolla monodosis contiene una dosis de 0,5 ml de la misma composición declarada en la tabla anterior.

Esta vacuna no contiene el virus y no puede provocar la enfermedad de COVID-19.

ACCIÓN TERAPEUTICA

ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD refuerza la respuesta inmune específica contra SARS-CoV-2 en personas de 18 años y mayores, previamente vacunadas contra este virus para prevenir la enfermedad COVID-19.

Código ATC: J07B

INDICACIONES

ARVAC es una vacuna de subunidad proteica recombinante de administración intramuscular para la indicación de refuerzo de esquemas de vacunación contra COVID-19 en personas de 18 años de edad y mayores que ya han recibido un esquema completo de vacunación primaria contra esta enfermedad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La vacuna ARVAC contra COVID-19 de subunidad proteica RBD contiene dos antígenos proteicos que incluyen la parte de la proteína espiga del virus SARS-CoV-2 denominada RBD (Dominio de Unión al Receptor) de las variantes Gamma y Ómicron. Estos antígenos se producen por medio de tecnología de ADN recombinante usando un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO) en las que se ha incorporado el gen que codifica el antígeno, que luego se aísla y purifica.

Mecanismo de acción

Esta parte de la proteína espiga se une a un receptor en las células humanas y le permite al virus ingresar en ellas y replicarse provocando la enfermedad infecciosa COVID-19. Al exponer al organismo humano a esta proteína mediante la aplicación de esta vacuna, el sistema inmune refuerza la inmunidad específica contra el virus SARS-CoV-2 obtenida por una vacunación previa. El mecanismo de acción consiste en bloquear la capacidad de unión de la porción RBD de la proteína espiga al receptor que utiliza el virus para ingresar a la célula, lo cual imposibilita la replicación viral. En la vacuna los antígenos están adsorbidos sobre hidróxido de aluminio como adyuvante, para intensificar su acción inmunogénica,

Estudios clínicos

El desarrollo clínico de ARVAC consistió en dos estudios clínicos: un estudio de fase 1 y un estudio de fase 2/3.

El estudio de fase 1 fue diseñado como un estudio abierto, prospectivo en voluntarios sanos de 18 a 55 años, previamente vacunados con un esquema primario completo contra el virus SARS-CoV-2, con la última dosis aplicada al menos 4 meses antes del ingreso al estudio. Los participantes recibieron dos aplicaciones de ARVAC con dos concentraciones diferentes de antígeno basado en RBD de la variante Gamma: 25 µg y 50 µg. Se asignaron 60 voluntarios para recibir dos aplicaciones con 25 µg de antígeno cada una y 20 para recibir dos aplicaciones con 50 µg de antígeno cada una. El objetivo primario de este estudio fue la seguridad.

Durante el desarrollo del estudio, no se han reportado eventos adversos serios asociados a la vacuna en estudio. Los eventos adversos reportados fueron clasificados de la siguiente manera:

- Reacciones locales:

- muy frecuentes (más de 1/10): molestias/sensibilidad y dolor en el sitio de inyección.
- frecuentes (entre 1/100 y 1/10): hinchazón/induración, eritema/enrojecimiento y prurito.

- Reacciones adversas sistémicas:

- muy frecuentes (más de 1/10): somnolencia, dolor de cabeza, fatiga/cansancio y mialgias. Todos los eventos reportados fueron de intensidad leve o moderada. No se reportaron eventos de intensidad de grado 3 o superior. Sólo se reportó un caso de fiebre de 24 h de duración.

- Con relación a los controles de laboratorio, no se detectaron variaciones clínicamente significativas ni con las dosis de 25 µg ni con las dosis de 50 µg. De cada una de las determinaciones realizadas, el valor de la media poblacional se encontró siempre dentro del

rango normal del laboratorio, en cada uno de los puntos de control. Ninguna variación ha tenido significancia clínica con ninguna de las dos dosis estudiadas. Las alteraciones de laboratorio individuales más frecuentes detectadas en los distintos puntos de evaluación fueron variaciones hematológicas inespecíficas y aumento de la proteína C reactiva. La severidad en todos los casos fue de grado 1, leve y no se detectaron diferencias entre las dosis de 25 µg y 50 µg.

En cuanto a inmunogenicidad los resultados más significativos se presentan en la **tabla 1**.

Tabla 1: Inmunogenicidad humoral luego 1 aplicación de vacuna

Parámetro	Variante					
	Wuhan		Gamma		Ómicron BA.1	
	25 µg	50 µg	25 µg	50 µg	25 µg	50 µg
GMR a los 14 días	12,6x	29,9x	16,6x	30,9x	12,8x	29,9x
% seroconversión a los 14 días	88,3	90,0	90,0	85,0	93,3	85,0
GMR a los 28 días	9,23x	14,2x	8,5x	12,7x	8,91x	14,25x
% seroconversión a los 28 días	82,8	83,3	75,9	83,3	75,9	83,3

GMR = cociente entre la media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes luego de vacunación y antes de vacunar.

% seroconversión = porcentaje de participantes que multiplicó su título de anticuerpos neutralizantes al menos 4 veces respecto del valor basal.

En cuanto a la inmunogenicidad celular:

- A los 28 días de recibida una dosis de ARVAC 25 µg la frecuencia de linfocitos T específicos secretores de IFN-γ medida por el método ELISPOT pasó de una media de $18,66 \pm 3,55$ spots/millón de PBMCs (células de sangre periféricas mononucleadas) a $65,55 \pm 14$ spots/millón de PBMCs. ($p < 0,0001$ para la dosis de 25 µg).
- A los 28 días de recibida una dosis de ARVAC 50 µg la frecuencia de linfocitos T específicos secretores de IFN-γ medida por el método ELISPOT pasó de una media de $12,24 \pm 3,15$ spots/millón de PBMCs (células de sangre periféricas mononucleadas) a $31,13 \pm 7,54$ spots/millón de PBMCs. ($p = 0,0302$ para la dosis de 50 µg).

Además, a modo exploratorio se determinó la inmunogenicidad de ARVAC en su versión Gamma contra otras variantes del virus SARS-CoV-2 no incluidas en el protocolo, observándose que la vacuna con variante Gamma en las concentraciones de 25 y 50 µg de antígeno resulta inmunogénica contra Delta y Ómicron BA.5.

En base al perfil de seguridad hallado y a los resultados de inmunogenicidad, se seleccionó la dosis de 50 µg para el estudio clínico fase 2/3 dado que esta dosis evidenció un mayor incremento en la media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes manteniendo un muy buen perfil de seguridad.

El estudio de fase 2/3 se diseñó para investigar ARVAC como vacuna de refuerzo de esquemas de vacunación completo de otras vacunas, dada la situación epidemiológica mundial. Se trató de un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado, controlado contra placebo, multicéntrico diagramado en dos etapas de reclutamiento en Argentina.

En la primera etapa se incluyeron voluntarios sanos ($n = 232$) de 18 a 60 años, sin comorbilidades previas, a los que se les administró una dosis de vacuna de 50 μg de antígeno variante Gamma y placebo en diseño doble cruzado, de modo tal que todos los participantes recibieron una dosis de vacuna y una de placebo. A los que se les realizó un dosaje de anticuerpos neutralizantes basal y a los 14 días de la administración de placebo y vacuna.

En la segunda etapa, se incluyeron voluntarios de 18 años o mayores, sanos o con comorbilidades estables o controladas, a quienes también se les administró una dosis de vacuna de 50 μg de antígeno y placebo, y a quienes también se les realizó un dosaje de anticuerpos basal y a los 14 días de la aplicación de la vacuna y del placebo. Se estudiaron tres versiones de ARVAC:

- ARVAC versión Gamma conteniendo 50 μg de antígeno basado en RBD Gamma
- ARVAC versión Ómicron conteniendo 50 μg de antígeno basado en RBD Ómicron
- ARVAC versión Bivalente conteniendo 25 μg de antígeno basado en RBD Gamma y 25 μg de antígeno basado en RBD Ómicron que es la composición actual de ARVAC

Es esta segunda etapa, los voluntarios fueron aleatorizados a recibir vacuna variante gamma, ómicron o Bivalente.

Como objetivo primario se estudió la inmunogenicidad de las versiones Gamma, Ómicron y bivalente de ARVAC en base a la tasa de seroconversión. Se considera que ha habido seroconversión si a los 14 días de la aplicación del candidato vacunal o de su placebo comparador, se cumple con alguno de los siguientes criterios:

- el título de anticuerpos neutralizantes contra la o las variantes de SARS-CoV-2 contenidas en el candidato vacunal sea al menos 4 veces mayor respecto del basal.
- el título de anticuerpos neutralizantes contra la o las variantes de SARS-CoV-2 del o de los antígenos contenidos en el candidato vacunal sea al menos 2 veces superior respecto del título basal, siempre que dicho título basal frente a la variante Wuhan sea igual o mayor a 949 unidades internacionales/ml. (Aclaración: este valor de 949 UI/ml es apenas menor a un valor correlacionado con un 90 % de protección reportado en la literatura y es muy superior a un valor correlacionado con el 80 % de protección)

Los objetivos secundarios del estudio incluyeron también la tasa de seroconversión frente a las otras variantes de SARS-CoV-2 para cada versión vacunal de ARVAC (Gamma, Ómicron y Bivalente), el incremento del título de anticuerpos neutralizantes y su media geométrica y el seguimiento de eventos adversos y datos de laboratorio de los participantes:

Los resultados de inmunogenicidad obtenidos en todos los participantes de la etapa 2 del estudio de fase 2/3 en la que se estudiaron las tres versiones de ARVAC – Gamma, Ómicron y Bivalente - se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados parciales Etapa 2. Tasas de seroconversión en los 880 individuos evaluados luego de la administración de la vacuna o placebo.

Tratamiento	Versión N	SARS-CoV-2	%*	IC95%		Fisher vs. Placebo	>75% (z-test) (P)	
				LI	LS			
Placebo	N=217	Wuhan	10,1	6,8	14,9			
		Gamma	10,1	6,8	14,9			
		Ómicron BA.5	14,7	10,6	20,1			
ARVAC	Gamma N=221	Wuhan	86,0	80,8	89,9	P<0,0001	P=0,0002	Cumple
		Gamma	84,2	78,8	88,4	P<0,0001	P=0,002	Cumple
		Ómicron BA.5	81,0	75,3	85,6	P<0,0001	P=0,04	Cumple
	Ómicron BA.5 N=221	Wuhan	79,2	73,4	84,0	P<0,0001	P=0,15	No cumple
		Gamma	82,8	77,3	87,2	P<0,0001	P=0,007	Cumple
		Ómicron BA.5	85,5	80,3	89,6	P<0,0001	P=0,0003	Cumple
	Bivalente N=221	Wuhan	92,8	88,6	95,5	P<0,0001	P=0,000000001	Cumple
		Gamma	91,9	87,5	94,8	P<0,0001	P=0,000000007	Cumple
		Ómicron BA.5	91,9	87,5	94,8	P<0,0001	P=0,000000007	Cumple

* Seroconversión a los 14 días de la administración del producto en investigación o placebo, definida por alguno de los 2 criterios siguientes: a) título de anticuerpos neutralizantes contra la o las variantes de SARS-CoV-2 del o de los antígenos contenidos en el candidato vacunal al menos 4 veces mayor respecto del basal; o b) título de anticuerpos neutralizantes contra la o las variantes de SARS-CoV-2 del o de los antígenos contenidos en el candidato vacunal al menos 2 veces superior respecto del título basal, siempre que los niveles de anticuerpos basales frente a la variante Wuhan sean mayores a 949 UI/ml.

Como se puede apreciar la vacuna ARVAC en su versión Bivalente presentó la mayor tasa de seroconversión y cumplió ampliamente con los objetivos primarios del estudio. La tasa de seroconversión contra las variantes Wuhan, Gamma y Ómicron BA.5 estuvo entre 91,9 y 92,8 %.

Asimismo, el título de anticuerpos neutralizantes a los 14 días de aplicado el tratamiento con versión bivalente de ARVAC se multiplicó 12,2 veces contra variante Wuhan, 12,3 contra variante Gamma y 15,2 veces contra variante Ómicron BA.5. El placebo no tuvo efecto multiplicativo en esta evaluación, lo cual muestra que es un efecto inmunogénico de ARVAC.

Por otro lado, se midieron los niveles de anticuerpos neutralizantes en UI/mL resultando que el 88,7 % de todos los participantes de la etapa 2, el 87,9 % de los participantes entre 18 y 60 años y el 90,6 % de los participantes de más de 60 años alcanzaron un título mayor o igual a 1030 UI/mL que correlaciona con un nivel de protección del 90 % contra COVID-19 sintomático según la literatura.

También se determinó en forma exploratorio incremento de 10,3 veces de anticuerpos IgG contra Spike en plasma de 781 participantes y un incremento significativo de anticuerpos IgA contra la subunidad S1 de Spike en saliva (mucosas) de 111 participantes de la etapa 2 del estudio clínico de fase 2/3.

Los eventos adversos locales reportados durante el estudio de fase 2/3 se detallan en la tabla

Tabla 3: Efectos adversos locales luego de recibir dosis de vacuna o placebo

Producto en investigación	Vacuna (n=1123)				Placebo (n=1149)				Valor de p (**)
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total (*)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total (*)	
Dolor espontáneo n (%)#	468 96,5%	17 3,5%	0	485 43,2%	325 98,8%	3 0,9%	1 0,3%	329 28,6%	<0,001
Sensibilidad/Molestia n (%)#	298 86,4%	44 12,8%	3 0,9%	345 30,7%	177 91,2%	17 8,8%	0	194 16,9%	<0,001
Hinchazón/Induración n (%)#	69 97,2%	2 2,8%	0	71 6,3%	30 100%	0	0	30 2,6%	<0,001
Eritema/enrojecimiento n (%)#	22 88,0%	3 12,0%	0	25 2,2%	14 93,3%	1 6,7%	0	15 1,3%	NS (0,095)
Prurito/Picazón n (%)#	24 100%	0	0	24 2,1%	10 90,9%	1 9,1%	0	11 1,0%	0,022

Los eventos adversos sistémicos solicitados reportados durante el estudio de fase 2/3 se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 4: Eventos adversos sistémicos solicitados reportados en el estudio de fase 2/3

	Vacuna (n=1123)					Placebo (n=1149)				Valor de p ^(**)
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total ^(*)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total ^(*)	
Dolor de cabeza/Cefalea	n	136	23	2	161	95	5		100	<0,001
	%	84,5	14,3	1,2	14,3 %	95,0	5,0		8,7 %	
Fatiga/Cansancio/ Decaimiento	n	130	14	1	1	146	83	7	90	<0,001
	%	89,0	9,6	0,7	0,7	13,0 %	92,2	7,8	7,8 %	
Somnolencia	n	117	16		1	134	99	4	103	0,020
	%	87,3	11,9		0,7	11,9 %	96,1	3,9	9,0 %	
Dolores musculares/Mialgias	n	57	10	1		68	44	8	52	NS 0,103
	%	83,8	14,7	1,5		6,1 %	84,6	15,4	4,5 %	
Dolores articulares	n	25	5	1		31	17	5	22	NS 0,182
	%	80,6	16,1	3,2		2,8 %	77,3	22,7	1,9 %	
Náuseas	n	20	3			23	13	1	14	NS 0,118
	%	87,0	13,0			2,0 %	92,9	7,1	1,2 %	
Diarrea	n	23	2	2		27	21		21	NS 0,339
	%	85,2	7,4	7,4		2,4 %	100,0		1,8 %	
Fiebre	n	15	4	1		20	6		6	0,005
	%	75,0	20,0	5,0		1,8 %	100,0		0,5 %	
Escalofríos	n	17	2	1		20	13	1	14	NS 0,270
	%	85,0	10,0	5,0		1,8 %	92,9	7,1	1,2 %	
Palpitaciones	n	4	2			6	3		3	NS 0,300
	%	66,7	33,3			0,5 %	100,0		0,3 %	
Vómitos	n	4				4	2	1	3	NS 0,683
	%	100				0,4 %	66,7	33,3	0,3 %	

Los eventos adversos no solicitados y reportados durante el estudio se detallan en la tabla en el apartado “REACCIONES ADVERSAS”.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD se administra por vía intramuscular preferente en la región deltoidea del brazo menos hábil, en una dosis de 0,5 ml.

Preparación del inyectable

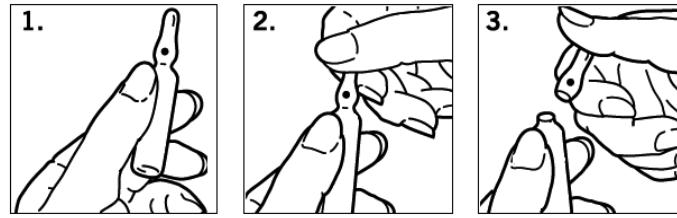
Frasco – ampolla monodosis

Se retira el frasco-ampolla del envase original, se homogeneiza por inversión suave y se carga la jeringa perforando el tapón de caucho con la aguja extrayendo una dosis de 0,5 ml que luego se aplica por vía intramuscular preferentemente en la región deltoidea.

Ampolla monodosis

Se retira la ampolla del envase original, se homogeneiza por inversión suave y se carga la jeringa abriendo la ampolla por presión del dedo colocándolo en la parte posterior del punto de corte

indicado en la misma (ver imágenes 1; 2 y 3) extrayendo una dosis de 0,5 ml que luego se aplica por vía intramuscular en la región deltoidea.



Frasco-ampolla multidosis (10 dosis de 0,5 ml)

Se retira el frasco-ampolla del envase original, se homogeneiza por inversión suave y se cargan 10 jeringas perforando cada vez el tapón de caucho y extrayendo 0,5 ml en cada una. La vacuna se aplica luego por vía intramuscular preferentemente en la región deltoidea. Se descarta el remanente que pudiera quedar en el frasco-ampolla original.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse esta vacuna a personas:

- con historial de hipersensibilidad severa (p.ej. anafilaxis) a alguno de los componentes de la vacuna o a la vacuna en una aplicación anterior.
- con alguna contraindicación para recibir inyecciones intramusculares.

ADVERTENCIAS

No debe administrarse esta vacuna a personas con historial de hipersensibilidad severa (p.ej. anafilaxis) a alguno de los componentes de la vacuna o a la vacuna en una aplicación anterior.

PRECAUCIONES

Como es habitual al administrar una vacuna, se recomienda permanecer en observación al menos 15 minutos después de la aplicación de la vacuna, para detectar precozmente eventuales reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

No se han estudiado interacciones con otros medicamentos, ni se ha estudiado la aplicación concomitante de otras vacunas.

Embarazo

No se ha estudiado ARVAC en embarazadas.

Lactancia

No se ha estudiado ARVAC en mujeres lactantes.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la influencia de ARVAC sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se realizaron estudios con respecto a los efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y la manipulación de máquinas. Como es habitual, al administrar una vacuna, las personas deben esperar al menos 15 minutos antes de poder alejarse del centro de vacunación por potenciales problemas de hipersensibilidad.

Empleo en pediatría

No se ha estudiado ARVAC en niños, ni en adolescentes.

Empleo en ancianos

ARVAC en su versión bivalente es una vacuna de refuerzo eficaz y segura contra COVID-19 en personas mayores de 60 años que cuenten con un esquema completo de vacunación primaria contra esta enfermedad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas detectadas en los voluntarios que recibieron ARVAC durante los estudios clínicos de fase 1 y de fase 2/3 se detallan a continuación:

En el estudio de fase 1 (n=80 voluntarios) las reacciones adversas solicitadas locales y sistémicas reportadas fueron:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$): molestias/sensibilidad en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga/cansancio y mialgias.
- frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): eritema/enrojecimiento, hinchazón/induración y prurito/picazón en el sitio de inyección.

En el estudio de fase 2/3 (n=1232 voluntarios) las reacciones adversas reportadas fueron:

Locales:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$): dolor espontáneo en el sitio de aplicación, sensibilidad/molestia en el sitio de aplicación
- frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): eritema/enrojecimiento, hinchazón/induración y prurito/picazón en el sitio de inyección

Sistémicas:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$): dolor de cabeza, fatiga/cansancio/decaimiento y somnolencia.
- frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dolores musculares/mialgias, dolores articulares, náuseas, diarrea, fiebre y escalofríos.
- infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): palpitaciones y vómitos.

Los eventos adversos no solicitados reportados como posible, probable o definitivamente asociados al producto en investigación en el estudio de fase 2/3 se resumen en el siguiente cuadro clasificados por órgano y sistema:

Clasificación por órgano y sistema	ARVAC (n=1123)		Placebo (n=1149)	
Exploraciones complementarias	2 (0,18%)	Aumento de leucocitos Aumento de TGO		
Infecciones + Infestaciones	2 (0,18%)	Síndrome gripal		
Trastornos del sistema nervioso	6 (0,5%)	Insomnio, Parestesias, Mareos Temblor en pierna izquierda		
Trastornos gastrointestinales	6 (0,5%)	Gusto raro al tragar Dolor de garganta / Odinofagia, Distensión abdominal, Dolor abdominal	2 (0,17%)	Dolor de garganta/Odinofagia Dolor abdominal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5 (0,45%)	Sudoración, Calor corporal, Hematoma en el lugar de aplicación, Hematoma	3 (0,26%)	Hematoma en el sitio de extracción (2) Rigidez en el brazo alrededor de la zona de aplicación de medicación de estudio
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2 (0,18%)	Dolor en la articulación del codo, Dolor lumbar	2 (0,17%)	Dolor en miembro superior izquierdo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4 (0,36%)	Sensación de falta de aire, Tos, Congestión nasal		
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	3 (0,26%)	Aumento de temperatura en el sitio de inyección, Sensibilidad a la luz		
Trastornos vasculares	1 (0,09%)	Epistaxis	1 (0,09%)	Lipotimia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1 (0,09%)	Hipermenorrea		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		—	2 (0,17%)	Inflamación zona axilar

No se observaron reacciones adversas serias relacionadas con la aplicación de **ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD**, ni modificaciones de datos de laboratorio de relevancia clínica en ninguno de los estudios clínicos realizados.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

PRESENTACIONES

Envases conteniendo un frasco-ampolla multidosis (10 dosis para administrar simultáneamente), 5 frasco-ampolla multidosis (50 dosis para administrar simultáneamente),

25 frasco-ampolla multidosis (250 dosis para administrar simultáneamente), 50 frasco-ampolla multidosis (500 dosis para administrar simultáneamente), 100 frasco-ampolla multidosis (1000 dosis para administrar simultáneamente).

Envases conteniendo un frasco-ampolla monodosis (1 dosis de 0,5 ml), 5 frasco-ampolla monodosis (5 dosis de 0,5 ml), 25 frasco-ampolla monodosis (25 dosis de 0,5 ml), 50 frasco-ampolla monodosis (50 dosis de 0,5 ml), 100 frasco-ampolla monodosis (100 dosis de 0,5 ml). Envases conteniendo una ampolla monodosis (1 dosis de 0,5 ml), 5 ampollas monodosis (5 dosis de 0,5 ml), 25 ampollas monodosis (25 dosis de 0,5 ml), 50 ampollas monodosis (50 dosis de 0,5 ml), 100 ampollas monodosis (100 dosis de 0,5 ml).

CONSERVACION

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.957

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Carhué 1096/86, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Federico Ernesto Montes de Oca, Farmacéutico.

Elaborado en: Carhué 1096/86, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión del prospecto: Septiembre 2023



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO ARVAC BIVALENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 13:44:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 13:44:55 -03:00

Proyecto de Información para el paciente

ARVAC

VACUNA CONTRA COVID-19 DE SUBUNIDAD PROTEICA RBD

Gamma 25 mcg / Omicron BA.4/5 25 mcg por dosis

Suspensión inyectable de administración intramuscular

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Contenido del prospecto:

1. Qué es **ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD** y para qué se utiliza
2. Qué debe saber antes de recibir este medicamento
5. Cómo se aplica **ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica**
6. Efectos indeseables
5. Condiciones de conservación y almacenamiento
6. Contenido del envase, presentaciones e información adicional

1. *Qué es ARVAC Vacuna contra COVID-19 y para qué se utiliza*

ARVAC es una vacuna que se utiliza para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2. La vacuna hace que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) produzca anticuerpos y células sanguíneas que combaten el virus, proporcionando así protección frente a la COVID-19.

Esta vacuna está indicada como vacuna de refuerzo en personas de 18 años de edad y mayores que ya hayan recibido un esquema completo de vacunación primaria contra COVID-19.

Debido a que ARVAC no contiene el virus para producir inmunidad, no puede causarle la COVID19

2. Qué debe saber antes de recibir este medicamento

No debe administrarse **ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD** a personas:

- con historial de hipersensibilidad severa (p.ej. anafilaxis) a alguno de los componentes de la vacuna o a la vacuna en una aplicación anterior.
- con alguna contraindicación para recibir inyecciones intramusculares.

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

No se han estudiado interacciones con otros medicamentos.

Embarazo

No se ha estudiado ARVAC en embarazadas.

Lactancia

No se ha estudiado ARVAC en mujeres lactantes.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la influencia de ARVAC sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se realizaron estudios con respecto a los efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y la manipulación de máquinas. Como es habitual, al administrar una vacuna, las personas deben esperar al menos 15 minutos antes de poder alejarse del centro de vacunación por potenciales problemas de hipersensibilidad.

Empleo en niños y adolescentes

No se ha estudiado ARVAC en niños, ni en adolescentes.

Empleo en ancianos

ARVAC es una vacuna de refuerzo eficaz y segura contra COVID-19 en personas mayores de 60 años que cuenten con un esquema completo de vacunación primaria contra esta enfermedad.

3. Cómo se administra ARVAC, Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica

ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD se administra por vía intramuscular preferentemente en el brazo, en una dosis de 0,5 ml.

Como es habitual, al administrar una vacuna, las personas deben esperar al menos 15 minutos luego de recibir la vacuna **ARVAC Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD** antes de poder alejarse del centro de vacunación por potenciales problemas de hipersensibilidad.

4. Efectos indeseables

Al igual que todos los medicamentos esta vacuna puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos desaparecen pocos días después de su aparición. Si los síntomas persisten, póngase en contacto con su médico.

En los estudios clínicos realizados los efectos indeseables reportados fueron:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor, sensibilidad o molestia en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fatiga/cansancio/decaimiento y somnolencia.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas o más de 1 de cada 100 personas): enrojecimiento, hinchazón o picazón en el lugar de la inyección, dolores musculares/mialgias, dolores articulares, náuseas, diarrea, fiebre y escalofríos.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas o más de 1 de cada 1000 personas): palpitaciones y vómitos, síndrome gripal, insomnio, hormigueo en piernas o brazos (denominado parestesias), mareos, temblor en pierna izquierda, gusto raro al tragar, dolor de garganta / odinofagia, distensión abdominal, dolor abdominal, sudoración, calor corporal, hematoma en el lugar de aplicación, dolor lumbar, sensación de falta de aire, tos, congestión nasal, sensibilidad a la luz, epistaxis, mayor sangrado durante el ciclo menstrual y algunas alteraciones en los análisis de sangre como aumento del valor de glóbulos blancos en un análisis de sangre o un aumento de las enzimas (TGO).

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

5. Recordatorio

Esta vacuna ha sido indicada a usted por un profesional de la salud. No lo recomiende usted a otras personas.

6. Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar.

7. Sobredosificación

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Comuníquese con LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L., 011-4001-2050

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.

8. Contenido del envase, presentaciones e información adicional

La vacuna es una suspensión blanquecina.

Una dosis de vacuna (0,5 ml) contiene:

- 50 µg de una mezcla de antígenos recombinantes del virus SARS-CoV-2
- Hidróxido de aluminio, Fosfato monosódico anhidro, Fosfato disódico anhidro, Cloruro de sodio, L-Histidina, Manitol y Agua para inyectables

Frasco-ampolla multidosis

- 5 ml de suspensión inyectable en un frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro, con tapón de caucho y precinto de aluminio.

- Presentaciones: 1, 5, 25, 50, 100 frasco-ampolla por estuche. Cada frasco ampolla contiene 10 dosis de 0,5 ml.

Frasco-ampolla monodosis

- 0,5 ml de suspensión inyectable en un frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro, con tapón de caucho y precinto de aluminio.
- Presentaciones: 1, 5, 25, 50, 100 frasco-ampolla por estuche. Cada frasco-ampolla contiene 1 dosis de 0,5 ml.

Ampolla monodosis

- 0,5 ml de suspensión inyectable en ampolla de vidrio tipo I incoloro.
- Presentaciones: 1, 5, 25, 50, 100 ampolla por estuche. Cada ampolla contiene 1 dosis de 0,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos de los tamaños de envases listados en este folleto. Este folleto resume la información más importante de **ARVAC** Vacuna contra COVID-19 de subunidad proteica RBD. Para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Esta vacuna puede aplicarse hasta el último día del mes indicado en el envase. No aplicar luego de la fecha de vencimiento.

Elaborador del Ingrediente farmacéutico activo

Laboratorio Pablo Cassará S.R.L.

Dirección: Saladillo 2452, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Sitio 2)

Elaborador del Producto terminado, Acondicionamiento primario y secundario

Laboratorio Pablo Cassará S.R.L.

Dirección: Carhué 1096/86, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Sitio 1)

C- Otras plantas que participan en el proceso de fabricación:

Acondicionamiento secundario alternativo

Laboratorio Pablo Cassará S.R.L.

Dirección: Av. Gral Paz 14262/68 y De La Rosa 7415/95, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Sitio 4)

Fecha de la última revisión de este prospecto: Septiembre 2023





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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PACIENTE ARVAC BIVALENTE

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 13:46:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.10 13:46:07 -03:00