



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

Disposición

Número: DI-2018-2088-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 28 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000566-15-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000566-15-4 del Registro de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto GARDASIL 9 / VACUNA NONAVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH), la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición N° 705/05.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto GARDASIL 9 para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto. 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 3) que en atención a que se trata de una nueva vacuna deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado y aprobado a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 4) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 2) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto GARDASIL 9 / VACUNA NONAVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos, prospectos y el Plan de Gestión de Riesgos correspondientes.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial GARDASIL 9 y de nombre genérico VACUNA NONAVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH), la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. VAC será importada a la República Argentina por MSD ARGENTINA S.R.L. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo de la presente disposición.

ARTICULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2018-49571723-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de prospecto e información para el prescriptor que consta en el Anexo IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 7°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 8°.- Establécese que la firma MSD ARGENTINA S.R.L., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado.

ARTICULO 9°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 10.- Hágase saber a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 11.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos mencionados y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MSD ARGENTINA S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GARDASIL 9

Nombre Genérico (IFA/s): VACUNA NONVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Concentración:

Proteína L1 Tipo 6	30 µg
Proteína L1 Tipo 11	40 µg
Proteína L1 Tipo 16	60 µg
Proteína L1 Tipo 18	40 µg

Proteína L1 Tipo 31	20 µg
Proteína L1 Tipo 33	20 µg
Proteína L1 Tipo 45	20 µg
Proteína L1 Tipo 52	20 µg
Proteína L1 Tipo 58	20 µg

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Principio activo/ Nombre común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
Proteína L1 Tipo 6		30	µg
Proteína L1 Tipo 11		40	µg
Proteína L1 Tipo 16		60	µg
Proteína L1 Tipo 18		40	µg
Proteína L1 Tipo 31		20	µg
Proteína L1 Tipo 33		20	µg
Proteína L1 Tipo 45		20	µg
Proteína L1 Tipo 52		20	µg
Proteína L1 Tipo 58		20	µg
Excipientes		Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)		500	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. 0,5	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Frasco ampolla de vidrio tubo transparente de borosilicato tipo I con tapón de elastómero gris fluortec laminado con sello de aluminio. Jeringa de vidrio tipo I con tapón embolo west, fluortec laminado con capuchón en extremo gripfm 27/0 ó plástico rígido.

Presentaciones: envases conteniendo un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml o una jeringa prellenada.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: Conservar en heladera de 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: Intramuscular

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH: Lesiones precancerosas y cánceres que afectan el cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna; Verrugas genitales (condiloma acuminado) causados por tipos específicos del VPH.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- MERCK SHARP & DOHME CORP, Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, PA, 19486-004, Estados Unidos. Fabricante de principio farmacéutico activo y producto terminado.
- MERCK SHARP & DOHME CORP, 2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia, 22827, Estados Unidos. Fabricante de principio farmacéutico activo y acondicionamiento primario.
- MERCK SHARP & DOHME BV/MMD, Holland, Waarderweg 39, 2031 BN, 2003 PC, Haarlem, Holanda. Acondicionamiento secundario.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- MSD ARGENTINA S.R.L., Ruta 8, Km. 60, Calle 9 s/nº, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Expediente N: 1-0047-1110-000566-15-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.11.28 16:57:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
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
30715117564
Date: 2018.11.28 16:58:03 -0300



10.6 Proyecto de rótulos

PROYECTO DE ESTUCHE

GARDASIL® 9

Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano
Suspensión inyectable – Vía intramuscular
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada dosis de 0,5 ml contiene: **Proteína L1 de cada tipo del virus del papiloma humano: Proteína L1 Tipo 6 30 µg; Proteína L1 Tipo 11 40 µg; Proteína L1 Tipo 16 60 µg; Proteína L1 Tipo 18 40 µg; Proteína L1 Tipo 31 20 µg; Proteína L1 Tipo 33 20 µg; Proteína L1 Tipo 45 20 µg; Proteína L1 Tipo 52 20 µg; Proteína L1 Tipo 58 20 µg.**
Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 500 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.

GARDASIL 9 no contiene ningún conservante ni antibiótico.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera de 2° a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES


Un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml*

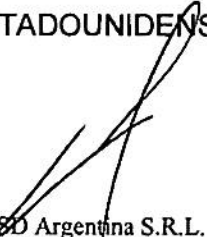
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**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°

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 770 Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, Pennsylvania 19486-0004, Estados Unidos. **INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE**


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


MSD Argentina S.R.L.
IF-2018-40571723-APN-DECBR#ANMAT
Firm. Alejandro Balonas
Co-Director Técnico



Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.
Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

* Una jeringa prellenada por 0,5 ml.

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

MSD Argentina S.R.L.
IF-2018-4957123-B1605AZE-DECBR#ANMAT
Alejandro Barón
Co-Director Técnico



PROYECTO DE ETIQUETA

GARDASIL® 9

Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano
Suspensión inyectable – Vía intramuscular

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera de 2° a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

Un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml*

* Una jeringa prellenada por 0,5 ml.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


MSD Argentina S.R.L.
IF-2018-4067473-B-PRN-DECBR#ANMAT
Co-Director Técnico



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-49571723-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Octubre de 2018

Referencia: 1110-566-15-4 ROTULOS

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

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 30715117564
Date: 2018.10.04 12:48:45 -03'00'

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, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.04 12:48:46 -03'00'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR GARDASIL® 9

Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano
Suspensión inyectable – Vía intramuscular
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada dosis de 0,5 ml contiene: Proteína L1 de cada tipo del virus del papiloma humano: Proteína L1 Tipo 6 30 µg; Proteína L1 Tipo 11 40 µg; Proteína L1 Tipo 16 60 µg; Proteína L1 Tipo 18 40 µg; Proteína L1 Tipo 31 20 µg; Proteína L1 Tipo 33 20 µg; Proteína L1 Tipo 45 20 µg; Proteína L1 Tipo 52 20 µg; Proteína L1 Tipo 58 20 µg. Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 500 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.

La vacuna se prepara a partir de cultivos de fermentación de una cepa recombinante de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* que contiene los genes de la proteína L1 de cada tipo del virus del papiloma humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

GARDASIL 9 no contiene ningún conservante ni antibiótico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

GARDASIL 9 es una vacuna nonavalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (HPV).

Según Código ATC – J07BM03 – Vacuna vírica.

INDICACIONES

GARDASIL 9 está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH:

- Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.
- Verrugas genitales (*Condiloma acuminata*) causados por tipos específicos del VPH.

GARDASIL 9 debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

GARDASIL 9 es una vacuna nonavalente recombinante adyuvada no infecciosa. Está preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los mismos cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18) de la vacuna VPHq, GARDASIL o SILGARD y a partir de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, 58). Se utiliza el mismo hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante de la vacuna VPHq. Las VLPs no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. Se cree que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

MSD Argentina S.F.L.
José Nerone
Aprobado

Página 1 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT
H. Balonas
JUR TECNICO

Página 1 de 24

ORIGINAL



Basándose en estudios epidemiológicos, se prevé que GARDASIL 9 proteja frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente: el 90 % de los cánceres cervicales, más del 95% de adenocarcinoma in situ (AIS), el 75-85% de las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN 2/3) de alto grado, el 85-90% de los cánceres vulvares relacionados con el VPH, el 90-95% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 80-85% de cánceres vaginales relacionados con el VPH, el 75-85% de las neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 90-95% de cánceres anales relacionadas con el VPH, el 85-90% neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, y el 90% de verrugas genitales.

La indicación de GARDASIL 9 se basa en:

- inmunogenicidad no inferior entre GARDASIL 9 y la vacuna VPHq para los tipos 6, 11, 16 y 18 en niñas de 9 a 15 años de edad, mujeres y hombres de 16 a 26 años de edad; en consecuencia, la eficacia de GARDASIL 9 frente a la infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 se puede inferir que es comparable a la de la vacuna VPHq.
- demostración de eficacia frente a la infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, y
- demostración de inmunogenicidad no inferior frente a los tipos de VPH de GARDASIL 9 en niños y niñas de 9 a 15 años de edad y hombres de 16 a 26 años de edad, en comparación con las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Individuos de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección.

GARDASIL 9 puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis. La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección.

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Individuos que vivan con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas)

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

El uso de GARDASIL 9 se debe basar en las recomendaciones oficiales.

MSD Argentina S.R.L.
Instituto Nacional de Medicamentos
Autorizado

Página 2 de 24

MSD ARGENTINA SRL
IF-2018-49571981-APN-DE
CTOR TECNICO

Página 2 de 24

ORIGINAL



Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de GARDASIL 9 completen el régimen de vacunación con GARDASIL 9. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

No se realizaron estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de GARDASIL 9 con otras vacunas frente al VPH.

Los sujetos vacunados previamente con un régimen de 3 dosis de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna tetravalente (GARDASIL o SILGARD), denominada en lo sucesivo vacuna VPHq, pueden recibir 3 dosis de GARDASIL 9.

Población pediátrica (niños <9 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de GARDASIL 9 en niños menores de 9 años. No se dispone de datos.

Población de mujeres ≥ 27 años de edad

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de GARDASIL 9 en mujeres de 27 años de edad y mayores.

Forma de administración

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

GARDASIL 9 no debe ser inyectada por vía intravascular, subcutánea o intradérmica. La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

GARDASIL 9 suspensión inyectable:

• Antes de la agitación, GARDASIL 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.

Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.

• Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decoloración.

• Extraer la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles.

• Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

• La vacuna debe administrarse tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa de vacuna recomendada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MSD Argentina S.R.L.

Página 3 de 24

MSD ARGENTINA SRL
Grupo de Inyecciones
IF-2018-49574981-APN-DECBR#ANMAT

Página 3 de 24

ORIGINAL



GARDASIL 9 suspensión inyectable en jeringa precargada:

- Antes de la agitación, GARDASIL 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decoloración.

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.

- 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.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa de vacuna recomendada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Los individuos con hipersensibilidad después de la administración previa de GARDASIL 9 o GARDASIL / SILGARD no deben recibir más dosis de GARDASIL 9.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La decisión de vacunar a un individuo debe tener en cuenta el riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento y supervisión médica apropiada para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (pérdida de conocimiento), algunas veces asociado a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la vacunación. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

La vacunación debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una

MSD Argentina S.R.L.
J/S. / S. / one
Apodado

Página 4 de 24

MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-49571981-AR-BN-DECBR#ANMAT
SR TECNICO

Página 4 de 24

ORIGINAL



infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la inmunización.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con GARDASIL 9 no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

La vacuna sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos específicos de VPH de la vacuna. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

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

GARDASIL 9 no previene las lesiones causadas por un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento de la vacunación.

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y GARDASIL 9 no proporciona protección frente a todos los tipos existentes del VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes en el momento de la vacunación, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

No existen datos sobre el uso de GARDASIL 9 en individuos con la respuesta inmune alterada. La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna VPHq se han evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético, infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o a otras causas, podrían no responder a la vacuna.

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

Actualmente están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección.

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de GARDASIL 9 con otras vacunas frente al VPH.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado en los ensayos clínicos la seguridad e inmunogenicidad en individuos que habrían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 3 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

GARDASIL 9 se puede administrar 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. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el

MSD Argentina S.R.L.
Cecilia Nicotone
Aprobado

Página 5 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT

MSD ARGENTINA SRL
Alejandro H. Balonas
Página 5 de 24
CTOR TECNICO

ORIGINAL



que se administró una vacuna combinada (dTap-IPV), de forma concomitante con la primera dosis de GARDASIL 9.

Uso con anticonceptivos hormonales

Durante los ensayos clínicos, el 60,2% de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron GARDASIL 9 utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a GARDASIL 9.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que GARDASIL 9 no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales no han mostrado indicios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, estos datos son considerados insuficientes para recomendar el uso de GARDASIL 9 durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Lactancia

GARDASIL 9 puede ser utilizada durante el periodo de lactancia. En los ensayos clínicos de GARDASIL 9, un total de 92 mujeres estuvieron en periodo de lactancia durante el periodo de vacunación. En los estudios la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres en periodo de lactancia y en las que no estaban en periodo de lactancia durante la administración de la vacuna. Además el perfil de acontecimientos adversos en las mujeres en periodo de lactancia fue comparable al perfil global de seguridad de la población. No hubo acontecimientos adversos graves relacionados con la vacuna notificados en recién nacidos con lactancia materna durante el periodo de vacunación.

Fertilidad

No hay estudios disponibles en humanos sobre el efecto de GARDASIL 9 sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

GARDASIL 9 tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección REACCIONES ADVERSAS, pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos, se administró GARDASIL 9 a individuos el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de GARDASIL 9. Un total de 15.776 individuos recibieron GARDASIL 9 (10.495 individuos de 16 a 26 años de edad y 5.281 adolescentes de 9 a 15 años de edad en el momento del

MSD Argentina S.R.L.
Aprobado

Página 6 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT
ARGENTINA SRL
Eduardo H. Balonas
DIRECTOR TECNICO
Página 6 de 24

ORIGINAL



reclutamiento). Pocos individuos (0,1%) interrumpieron la vacunación debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia con GARDASIL 9 fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (84,8% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier visita de vacunación) y dolor de cabeza (13,2% de los vacunados en los 15 días siguientes a cualquier visita relacionada con la vacunación). Estas reacciones adversas fueron normalmente de intensidad leve o moderada.

B. Tabla resumen de reacciones adversas

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con la vacunación, se han clasificado por frecuencias:

Las frecuencias son notificadas como:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)

Tabla 1: Reacciones adversas tras la administración de GARDASIL 9 que se producen con una frecuencia de al menos 1,0% de los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia, fatiga, En el lugar de inyección: hematomas, prurito

En un ensayo clínico con 1.053 adolescentes sanos de 11 a 15 años de edad se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de GARDASIL 9 con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), se notificaron más casos de reacciones en el lugar de inyección (hinchazón y eritema) dolor de cabeza y fiebre. 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.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente durante el uso tras la aprobación de la vacuna VPHq y puede que también se observen en la experiencia post-comercialización con GARDASIL 9. La experiencia post-comercialización de seguridad con la vacuna VPHq es relevante para GARDASIL 9 ya que las vacunas contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

MSD Argentina S.R.L.
Representante
Acreditado

MSD ARGENTINA SRL
IF-2018-4957108-1000-PP-19190
CC DIRECTOR TÉCNICO
Página 7 de 24



ORIGINAL

Debido a que estos acontecimientos se notificaron 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.

Infecciones e infestaciones: Celulitis en el lugar de inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso: Encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: Vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, Mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, escalofríos, malestar general.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ensayos Clínicos para la vacuna VPHq

Eficacia en mujeres y hombres de 16 a 26 años

La eficacia fue evaluada en 6 ensayos clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo evaluando a un total de 28.413 individuos (20.541 niñas y mujeres de 16 a 26 años, 4.055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad, 3.817 mujeres de 24 a 45 años de edad). La vacuna VPHq resultó eficaz en la reducción de la incidencia de CIN (de cualquier grado incluyendo CIN 2/3); AIS; verrugas genitales; VIN 2/3; y VaIN 2/3 relacionados con los tipos de VPH (6, 11, 16, o 18) de la vacuna en niñas y mujeres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio (Tabla 2). La vacuna VPHq fue eficaz en la reducción de la incidencia de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11 en niños y hombres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio. No se demostró la eficacia frente a neoplasia intraepitelial pene/perineal/perianal (PIN) de grados 1/2/3 o cáncer de pene/perineal/perianal debido a que el número de casos eran demasiado limitados para alcanzar significación estadística (Tabla 2). La vacuna VPHq resultó eficaz en la reducción de la incidencia de la neoplasia intraepitelial anal (AIN) grados 2 y 3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH de la vacuna en niños y hombres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio (Tabla 2).

MSD Argentina S.R.L.

Apoderado

Página 8 de 24

MSD ARGENTINA SRL
Patn. Andrés H. Balonas
CO-ORDINADOR TECNICO

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT

Página 8 de 24

ORIGINAL



Tabla 2: Análisis de la eficacia de VPHq en la población PPE* para los tipos de VPH de la vacuna

Criterios de valoración	VPHq		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	N	Número de Casos	N	Número de Casos	
Niñas y Mujeres[†] de 16 a 26 años de edad					
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16, 18**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) o AIS relacionados con VPH 6, 11, 16, 18	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Verrugas Genitales relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Niños y Hombres de 16 a 26 años de edad					
Lesiones Genitales Externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Verrugas Genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
CIN 1/2/3 relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18****	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

*La población PPE incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo y fueron naive (PCR negativo y seronegativos) al/los tipo(s) del VPH relevante(s) (tipos 6,11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

†Análisis de ensayos combinados se planearon prospectivamente e incluyeron el uso de criterios similares para la entrada en el estudio.

N = Número de individuos con al menos una visita de seguimiento después del Mes 7.

IC = Intervalo de Confianza.

**Pacientes observados durante un máximo de 4 años (mediana de 3,6 años)

***Mediana de la duración de seguimiento de 2,4 años

****Mediana de la duración de seguimiento fue de 2,15 años

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

La eficacia de la vacuna VPHq 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.

En la población PPE, la eficacia de la vacuna VPHq 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 la vacuna VPHq frente a la incidencia combinada de

MSD Argentina S.R.L. Apoderado
Página 9 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT
MSD ARGENTINA SRL
Eduardo H. Balonas
COORDINADOR TECNICO
Página 9 de 24

ORIGINAL



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).

Estudios de eficacia a largo plazo

Actualmente un subgrupo de individuos se encuentra en seguimiento durante un período de 10 a 14 años después de la vacunación con VPHq, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y protección frente a enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18. La persistencia de la respuesta de anticuerpos (después de la dosis 3) ha sido observada durante 10 años en adolescentes de 9 a 15 años de edad en el momento de la vacunación; 9 años en mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación; 6 años en hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación, y 8 años en mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación.

En la extensión del estudio de registro a largo plazo en mujeres de 16-23 años de edad vacunadas con la vacuna tetravalente frente al VPH en el estudio base (n=1984), no se observaron casos de enfermedad por VPH (CIN de alto grado relacionado con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) en un plazo aproximado de hasta 10 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera por un tiempo aproximado de 8 años.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos, se ha observado la protección después de la dosis 3 en la población PPE. La población PPE incluye a individuos que:

- recibieron las 3 vacunas en un año desde el reclutamiento, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo,
- fueron seronegativos al/los tipo(s) del VPH relevante(s) (tipo 6, 11, 16, y 18) antes de la dosis 1 y entre sujetos de 16 años y mayores en el momento del reclutamiento en el estudio base, que fueron PCR negativos al 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 estas extensiones de los estudios clínicos, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni verrugas genitales en lo sujetos que recibieron la vacuna VPHq en el estudio base:

- durante 10,7 años en niñas (n=369) y 10,6 años en niños (n=326), de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación (duración media del seguimiento de 10,0 años y 9,9 años, respectivamente);
- durante 9,6 años en hombres (n=918), de 16-26 años de edad en el momento de la vacunación (duración media del seguimiento de 8,5 años); y
- durante 8,4 años en mujeres (n=684), de 24-45 años de edad en el momento de la vacunación (duración media del seguimiento de 7,2 años).

Eficacia en individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio que documenta la seguridad e inmunogenicidad de VPHq en 126 individuos de edades comprendidas entre 7 y 12 años de edad infectados por el VIH con CD4 basal $\geq 15\%$ y al menos 3 meses de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para los individuos con un CD4% < 25 (96 de los cuales recibieron la vacuna VPHq). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. La Media Geométrica de los Títulos (GMTs) fueron algo más bajos que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta más baja. 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.

MSD Argentina S.R.L.
Instituto de Estudios
Asesorado

Página 10 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT

MSD ARGENTINA SRL
H. Balonas
Página 10 de 24
TÉCNICO

ORIGINAL



Ensayos Clínicos para GARDASIL 9

Se evaluó la eficacia y/o inmunogenicidad de GARDASIL 9 en ocho ensayos clínicos. No fue aceptable la utilización de placebo en ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de GARDASIL 9 debido a que la vacunación frente al VPH ya está recomendada e implementada en muchos países para la protección frente a la infección y enfermedad por VPH.

Por lo tanto, el ensayo clínico pivotal (Protocolo 001) evaluó la eficacia de GARDASIL 9 utilizando como comparador la vacuna VPHq. Se evaluó la eficacia frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 utilizando principalmente una estrategia puente que demostró una inmunogenicidad comparable (medida por la Media Geométrica de los Títulos [GMT]) de GARDASIL 9 comparado con la vacuna VPHq (Protocolo 001, Protocolo 009/GDS01C y Protocolo 020/GDS07C).

En el ensayo pivotal, Protocolo 001, se evaluó la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58 comparado con la vacuna VPHq en mujeres de 16 a 26 años de edad (N = 14.204: 7.099 recibieron GARDASIL 9; 7.105 recibieron la vacuna VPHq). El Protocolo 002 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (N = 3.066: 1.932 niñas, 666 niños, y 468 mujeres recibieron GARDASIL 9). El Protocolo 003 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en hombres de 16 a 26 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (1.103 Hombres Heterosexuales [HH]; 313 Hombres que tienen Sexo con Hombres [HSH], y 1.099 mujeres recibieron GARDASIL 9).

Los Protocolos 005 y 007 evaluaron la administración de forma concomitante de GARDASIL 9 con las vacunas recomendadas rutinariamente en niños y niñas de 11 a 15 años de edad (N = 2.295).

El Protocolo 006 evaluó la administración de GARDASIL 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad vacunadas previamente con la vacuna VPHq (N = 921; 615 recibieron GARDASIL 9 y 306 recibieron placebo). El Protocolo 009/GDS01C evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niñas de 9 a 15 años de edad (N = 600; 300 recibieron GARDASIL 9 y 300 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 020/GDS07C evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en hombres de 16 a 26 años de edad (N = 500; 249 recibieron GARDASIL 9 y 251 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 010 evaluó la inmunogenicidad de dos dosis de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 14 años de edad y tres dosis de GARDASIL 9 en niñas de 9 a 14 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (N= 1.518; 753 niñas; 451 niños y 314 mujeres).

Estudios que avalan la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 6, 11, 16, 18

Se llevó a cabo una comparativa entre GARDASIL 9 con la vacuna VPHq con respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 en una población de mujeres de 16 a 26 años de edad del Protocolo 001, niñas de 9 a 15 años de edad del Protocolo 009/GDS01C y hombres de 16 a 26 años de edad del Protocolo 020/GDS07C.

En el mes 7 se realizó un análisis estadístico de no inferioridad comparando las GMTs medidas por cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 entre individuos a los que se les administró Gardasil 9 e individuos a los que se les administró GARDASIL. Las respuestas inmunes, medidas por la GMT, para GARDASIL 9 no fueron inferiores a las respuestas inmunes de GARDASIL (Tabla 3). En todos los grupos analizados en los

MSD Argentina S.R.L.
Incorporada
Aprobada

Página 11 de 24

IF-2018-4956198-LEANTINA-SAL
FOLIO N 1633
Andrés H. Balonas
CTOR TÉCNICO

Página 11 de 24

ORIGINAL



ensayos clínicos en el Mes 7 del 98,2% al 100% de los individuos que recibieron GARDASIL 9 fueron seropositivos para anticuerpos frente a los 9 tipos de vacuna.

Tabla 3: Comparación de la respuesta inmune (basada en cLIA) entre GARDASIL 9 y vacuna VPHq para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en la población PPI* en niñas de 9 a 15 años de edad mujeres y hombres de 16 a 26 años de edad

POBLACIÓN	GARDASIL 9		Vacuna VPHq		GARDASIL 9/ Vacuna	
	N (n)	GMT (IC 95%) mMU ^S /ml	N (n)	GMT (IC 95%) mMU ^S /ml	Ratio GMT	(IC 95%) [#]
Anti-VPH 6						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Mujeres de 16 a 26 años de	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06)
Hombres de 16 a 26 años de edad	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45)
Anti-VPH 11						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Mujeres de 16 a 26 años de	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83)
Hombres de 16 a 26 años de edad	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04)
Anti-VPH 16						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11)
Mujeres de 16 a 26 años de	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03)
Hombres de 16 a 26 años de edad	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21)
Anti-VPH 18						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29)
Mujeres de 16 a 26 años de	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23)
Hombres de 16 a 26 años de edad	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37)

*La población PPI incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo, cumplieron con los criterios predefinidos para los intervalos entre las visitas del Mes 6 y 7, fueron seronegativos al/los tipo(s) del VPH relevante(s) (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y entre mujeres de 16 a 26 años de edad, fueron PCR negativos para el/los tipo(s) de VPH relevante(s) antes de la dosis 1 hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

§mMU=milli-Unidades Merck.

†p-valor <0.001.

#La demostración de la no inferioridad requería que el límite inferior del IC al 95% del ratio de GMT sea superior a 0,67.

IC=Intervalo de Confianza

GMT=Media Geométrica de los Títulos.

cLIA= Inmunoensayo Competitivo basado en Luminex.

ORIGINAL



N= Número de individuos aleatorizados al respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos una inyección.
n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

Estudios que avalan la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58

Se evaluó la eficacia de GARDASIL 9 en mujeres de 16 a 26 años de edad, en un estudio clínico aleatorizado, controlado con un comparador activo, doble ciego, (Protocolo 001), que incluyó un total de 14.204 mujeres (GARDASIL 9 = 7.099; vacuna VPHq = 7.105). Se realizó un seguimiento de los sujetos hasta el mes 67 después de la dosis 3 con una mediana de duración de seguimiento de 43 meses después de la dosis 3.

GARDASIL 9 fue eficaz en la prevención de infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58 (Tabla 4). GARDASIL 9 también redujo la incidencia de anomalías en el test de Papanicolaou, procedimientos genitales y cervicales externos (es decir, biopsias), y los procedimientos de terapia cervical definitiva (Tabla 4) relacionados con los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58.

Tabla 4: Análisis de la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en la Población PPE[‡] en mujeres de 16 a 26 años de edad

Variables de Enfermedad	GARDASIL 9 N=7099		Vacuna VPHq N=7105		%Eficacia* *(IC 95%)
	n	Número de casos*	N	Número de casos*	
CIN 2/3, AIS, Cáncer Cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cáncer Vulvar y Cáncer Vaginal ^α relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 o AIS ^α relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infección Persistente ≥6 Meses [§] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infección Persistente ≥12 Meses relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US VPH-AR Positivo o peor anomalía Pap [#] para los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Procedimiento de terapia cervical definitiva [†] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]La población PPE incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo y fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los tipo(s)

MSD Argentina S.R.L.
Buenos Aires
Aprobado



ORIGINAL

de VPH relevante(s) (Tipos 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1 y permanecieron PCR negativos para el/los tipos de VPH relevante(s) 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

N= Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo, que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

§Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (± 1 mes de ventana entre las visitas).

¶Infección persistente detectada en muestras de tres o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (± 1 mes de ventana entre las visitas). #Test de Papanicolaou.

IC=Intervalo de Confianza.

ASC-US=Células escamosas atípicas de significado incierto.

AR=Alto Riesgo.

*Número de individuos con al menos una visita de control después del Mes 7.

** Individuos observados durante un máximo de 67 meses después de la dosis 3 (mediana de 43 meses después de la dosis 3). α no se diagnosticaron casos de cáncer de cuello uterino, VIN2/3, cáncer vulvar y vaginal en la población PPE

†Procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP) o conización.

Evaluación adicional de la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58

Dado que la eficacia de GARDASIL 9 no pudo evaluarse frente a placebo, se realizaron los siguientes análisis exploratorios.

Evaluación de la eficacia de GARDASIL 9 frente a enfermedades cervicales de alto grado relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en la PPE

La eficacia de GARDASIL 9 frente a lesiones CIN 2 y peores relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 comparada con la vacuna VPHq fue de 94,4% (IC del 95% 78,8; 99,0) con 2/5.952 frente a 36/5.947 casos. La eficacia de GARDASIL 9 frente a CIN 3 relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 comparado con la vacuna VPHq fue del 100% (IC 95% 46,3; 100,0) con 0/5952 frente 8/5.947 casos.

Impacto de GARDASIL 9 frente a la biopsia cervical y terapia definitiva relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en la PPE


La eficacia de GARDASIL 9 frente a la biopsia cervical relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 comparada con la vacuna VPHq fue del 95,9% (IC 95% 92,7; 97,9) con 11/6.016 frente a 262/6.018 casos. La eficacia de GARDASIL 9 frente a la terapia definitiva cervical (incluido el Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica [LEEP] o conización) relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 comparados con la vacuna VPHq fue del 90,7% (IC 95% 76,3; 97,0) con 4/6.016 frente a 43/6.018 casos.

Inmunogenicidad

No se ha determinado el título mínimo anti-VPH que confiere eficacia protectora. Se emplearon inmunoensayos con estándares de tipo específico para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de VPH de la vacuna. Estos ensayos midieron los anticuerpos frente a epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son únicos para cada tipo de VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otros ensayos no son apropiadas.

Respuesta inmune a GARDASIL 9 en el Mes 7

La inmunogenicidad se mide por (1) el porcentaje de individuos que fueron seropositivos para anticuerpos frente a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, y (2) la Média Geométrica de los Títulos (GMT).

MSD Argentina S.R.L. 
 Incorporada en el Registro de Comercio
 Apoderado
 Apoderado

Página 14 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT


 MSD ARGENTINA SRL
 Andro H. Balonas
 ACTOR TECNICO

Página 14 de 24

ORIGINAL



GARDASIL 9 indujo una respuesta robusta anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, anti-VPH 18, anti-VPH 31, anti-VPH 33, anti-VPH 45, anti-VPH 52 y anti-VPH 58 medida en el mes 7, en los Protocolos 001, 002, 005, 007 y Protocolo 009/GDS01C (Tabla 5). En todos los grupos analizados en los ensayos clínicos, 99,6% al 100% de los individuos que recibieron GARDASIL 9 fueron seropositivos para los anticuerpos frente a los 9 tipos vacuna les en el mes 7. Las GMTs fueron mayores en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años de edad y mayores en niños que en niñas y mujeres.

Tabla 5: Resumen de la Media Geométrica de los títulos Anti-VPH medidos por cLIA en la PPI*

Población	N	n	GMT (IC 95%) mMU ₅ /ml
Anti-VPH 6			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-VPH 11			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-VPH 16			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
Anti-VPH 18			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-VPH 31			
Niños de 9 a 15 años de edad	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-VPH 33			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
Anti-VPH 45			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-VPH 52			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-VPH 58			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

*La población PPI incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo, cumplieron con los criterios predefinidos para los intervalos entre las visitas del Mes 6 y 7, fueron seronegativos al/los tipo(s) del VPH relevante(s) (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y entre mujeres de 16 a 26 años de edad, fueron PCR negativos para el/los tipo(s) de VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

MSD Argentina S.R.L.
 [Firma]



ORIGINAL

SmMU=milli-Unidades Merck.

cLIA= Inmunoensayo Competitivo Luminex.

IC= Intervalo de Confianza.

GMT= Media Geométrica de los Títulos.

N= Número de individuos aleatorizados al respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

En la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad para GARDASIL 9, las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre niñas/niños de 9 a 15 años de edad fueron comparables a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad. En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de GARDASIL 9 en niñas y niños de entre 9 y 15 años de edad.

En el Protocolo 003, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el Mes 7 entre niños y hombres (HH (Hombres Heterosexuales) de entre 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre las niñas y mujeres de 16 a 26 años para VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. También se observó alta inmunogenicidad entre HSH de 16 a 26 años, aunque menor que en HH, similar a la vacuna VPHq. En el Protocolo 020/GDS07C, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el Mes 7 entre niños y hombres (HH (Hombres Heterosexuales) de entre 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre niños y hombres (HH (Hombres Heterosexuales) de entre 16 a 26 años a los que se administró la vacuna VPHq para VPH 6, 11, 16 y 18. Estos resultados apoyan la eficacia de GARDASIL 9 en la población masculina.

No se han llevado a cabo estudios en mujeres mayores de 26 años. En las mujeres de 27 a 45 años de edad, se espera que la eficacia de GARDASIL 9 para los 4 tipos originales; en base a (1) una alta eficacia de la vacuna VPHq en mujeres de 16 a 45 años de edad, y (2) la inmunogenicidad comparable de GARDASIL 9 y la vacuna VPHq en niñas y mujeres de entre 9 y 26 años.

Persistencia de la respuesta inmune a GARDASIL 9

Se está estudiando la persistencia de la respuesta de anticuerpos después de una pauta completa de vacunación con GARDASIL 9 en una subpoblación de individuos a los que se les ha realizado seguimiento durante al menos 10 años después de la vacunación para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efectividad.

Se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos en niños y niñas de 9 a 15 años de edad (Protocolo 002), durante al menos 3 años; dependiendo del tipo de VPH, del 93 al 99% de los individuos fueron seropositivos. Se ha demostrado la persistencia de anticuerpos en mujeres de 16 a 26 años (Protocolo 001), durante al menos 3,5 años; dependiendo del tipo de VPH, del 78 al 98% de individuos fueron seropositivos. La eficacia se mantuvo en todos los sujetos, independientemente de la condición de seropositividad para cualquier tipo de VPH de la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3; mediana de duración del seguimiento de 43 meses después de la dosis 3).

Las GMTs para VPH 6, 11, 16 y 18 fueron numéricamente comparables en individuos que recibieron la vacuna frente al VPHq o Gardasil 9 durante al menos 3,5 años.

Administración de GARDASIL 9 en individuos previamente vacunados con la vacuna VPHq

MSD Argentina S.R.L.
Aprobado

Página 16 de 24

IF-2018-49571081-APN-DECBR#ANMAT
MSD ARGENTINA SRL
Ej. Dr. Andrés H. Balonas
COORDINADOR TECNICO
Página 16 de 24



ORIGINAL

El Protocolo 006 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en 921 niñas y mujeres (12 a 26 años de edad) que previamente habían sido vacunadas con vacuna VPHq. Para los individuos que recibieron GARDASIL 9 después de recibir 3 dosis de la vacuna VPHq, hubo un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización de la vacunación con la vacuna VPHq y el inicio de la vacunación con GARDASIL 9 con un régimen de 3 dosis (el intervalo de tiempo osciló aproximadamente de 12 a 36 meses).

La seropositividad a los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en la población por protocolo varió desde 98,3 hasta 100% en el Mes 7 en los individuos que recibieron GARDASIL 9. Los GMT para los tipos de VPH 6, 11, 16, 18 eran más altas que en la población que no habían recibido previamente vacuna VPHq en otros estudios, mientras que las GMTs de los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 eran más bajas. No se conoce la importancia clínica de esta observación.

Respuestas inmunes a GARDASIL 9 siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 14 años de edad

El Protocolo 010 midió las respuestas de anticuerpos frente a los 9 tipos de VPH después de la vacunación con GARDASIL 9 en las siguientes cohortes: niños y niñas de 9 a 14 años de edad que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses o 12 meses (+/- 1 mes); niñas de 9 a 14 años de edad que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses); y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses).

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97,9% y el 100% de los individuos en todos los grupos seroconvirtieron frente a los 9 tipos de VPH de la vacuna. Las GMT fueron mayores en niños y niñas que recibieron 2 dosis de GARDASIL 9 (ya sea a los 0, 6 o 12 meses) que en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis de GARDASIL 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna. De acuerdo a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia del régimen de 2 dosis de GARDASIL 9 en niñas y niños de edad de 9 a 14 años de edad.

En el mismo estudio, en niñas y niños de 9 a 14 años de edad, las GMTs un mes después de la última dosis de la vacuna fueron numéricamente más bajas para algunos tipos de vacunas tras una pauta de 2 dosis que tras una pauta de 3 dosis (es decir, los tipos de VPH 18, 31, 45 y 52 después de 0, 6 meses y el tipo de VPH 45 después de 0, 12 meses). Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de 2 dosis de GARDASIL 9.

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de GARDASIL 9 en mujeres embarazadas. La vacuna VPHq se utilizó como un control activo durante el programa de desarrollo clínico de GARDASIL 9.

Durante el programa de desarrollo clínico de GARDASIL 9; 2.586 mujeres (1.347 en el grupo de GARDASIL 9 frente 1.239 en el grupo de la vacuna VPHq) informaron de al menos un embarazo. Los tipos de anomalías o la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron GARDASIL 9 y las que recibieron VPHq fueron similares y comparables con la población general.

Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas, que incluyó una evaluación de toxicidad a dosis única y tolerancia local, no reveló ningún riesgo especial en humanos.

MSD Argentina S.R.L.
Instituto de Estudios
Científicos y
Tecnológicos

Página 17 de 24

IF-2018-4957490-REG-INT-DECBR#ANMAT

Dr. Alejandro H. Balonas
COORDINADOR TECNICO

Página 17 de 24



ORIGINAL

GARDASIL 9 administrada a ratas hembras no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario/fetal.

GARDASIL 9 administrada a ratas hembras no tuvo efectos sobre el desarrollo, comportamiento, rendimiento reproductivo o la fertilidad de la descendencia. Los anticuerpos frente a los nueve tipos del VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y la lactancia.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera de 2° a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL 9 se debe administrar tan pronto como sea posible luego de sacarla de la heladera. GARDASIL 9 se puede administrar siempre y cuando el tiempo (diferencias de temperatura múltiples acumuladas) fuera de la heladera (a temperaturas entre 8°C y 25°C) no exceda las 72 horas. También se autorizan diferencias de temperatura múltiples acumuladas entre 0°C y 2°C, siempre y cuando el tiempo total entre 0°C y 2°C no exceda las 72 horas. Estas no son, sin embargo, recomendaciones de conservación.

PRESENTACIONES

GARDASIL 9 se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml o una jeringa prellenada.

GARDASIL 9 cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades de Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados cuando se utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

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°


Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Corp., 770 Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, Pennsylvania 19486-0004, Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:.....


MSD Argentina S.R.L.
Apoderado
Página 18 de 24


IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT
MSD ARGENTINA SRL
Florencia H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Página 18 de 24

ORIGINAL



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
GARDASIL® 9**

Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano
Suspensión inyectable – Vía intramuscular
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a sea vacunado, porque contiene información importante para usted o para su hijo/a.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es GARDASIL 9 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban GARDASIL 9
3. Cómo se administra GARDASIL 9
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GARDASIL 9
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es GARDASIL 9 y para qué se utiliza

GARDASIL 9 es una vacuna que está indicada para niños/as y adolescentes a partir de los 9 años de edad y adultos. Se administra para proteger frente a enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen lesiones precancerosas y cánceres de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones precancerosas y cánceres de ano y verrugas genitales en hombres y mujeres.

GARDASIL 9 ha sido estudiada en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad.

GARDASIL 9 protege frente a los tipos de VPH que causan la mayoría de los casos de estas enfermedades.

GARDASIL 9 está indicada para prevenir estas enfermedades. La vacuna no se utiliza para tratar las enfermedades relacionadas con el VPH. GARDASIL 9 no tiene ningún efecto en individuos que ya tienen una infección persistente o enfermedad asociada a cualquiera de los tipos del VPH de la vacuna. Sin embargo, en individuos que ya están infectados con uno o más de los tipos del VPH de la vacuna, GARDASIL 9 puede proteger todavía frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del VPH de la vacuna.

GARDASIL 9 no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cuando un individuo es vacunado con GARDASIL 9, el sistema inmunológico (sistema de defensa natural del cuerpo) estimula la producción de anticuerpos contra los 9 tipos de VPH que contiene la vacuna, para ayudar a proteger contra las enfermedades causadas por estos virus.

Se recomienda que si usted o su hijo recibieron una primera dosis de GARDASIL 9 completen el régimen de vacunación con GARDASIL 9.

Si usted o su hijo ya han recibido la vacuna frente al VPH, pregunte a su médico si GARDASIL 9 es adecuado para usted.


MSD Argentina S.R.L.
Aprobado

Página 19 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT
MSD ARGENTINA SRL
Fann Alejandro H. Balonas
COORDINADOR TECNICO
Página 19 de 24



ORIGINAL

GARDASIL 9 debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de recibir GARDASIL 9

Usted o su hijo no deben recibir GARDASIL 9 si:

- es alérgico a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de esta vacuna.
- desarrolló una reacción alérgica después de recibir una dosis de GARDASIL (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) o GARDASIL 9.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero 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.
- 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.

Después de cualquier inyección con aguja puede producirse, principalmente en adolescentes, desfallecimiento, algunas veces acompañado de caída. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

Como con cualquier vacuna, GARDASIL 9 no asegura una protección completa de los vacunados.

GARDASIL 9 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.

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. Si usted es una mujer debería seguir los consejos de su médico acerca de la prueba Papanicolau/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.

Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre GARDASIL 9

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 recuerdo.

Uso de GARDASIL 9 con otros medicamentos o vacunas

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.

GARDASIL 9 puede administrarse con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

MSD Argentina S.R.L. - Página 20 de 24
Aprobado

IF-2018-49573989-APN-DECBR#ANMAT

Franco Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Página 20 de 24



ORIGINAL

GARDASIL 9 puede no tener un efecto óptimo si se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

En los ensayos clínicos, los anticonceptivos orales (por ejemplo la píldora) u otros métodos no redujeron la protección obtenida con GARDASIL 9.

Embarazo y lactancia

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

GARDASIL 9 se puede administrar a mujeres en periodo de lactancia o que vayan a estarlo.

Conducción y uso de máquinas

GARDASIL 9 puede afectar leve y temporalmente la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GARDASIL 9, contiene cloruro de sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra GARDASIL 9

Su médico le administrará GARDASIL 9 mediante una inyección.

GARDASIL 9 está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 9 años de edad en adelante.

Si tiene de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección

GARDASIL 9 se puede administrar siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: administrada entre los 5 y los 13 meses después de la primera inyección.

Si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses tras la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Si tiene 15 años de edad o más en el momento de la primera inyección

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Si tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o ha recibido un trasplante

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis:

MSD Argentina S.R.L.
Aprobado

Página 21 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT

MSD ARGENTINA SRL
Ejempl. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TECNICO

Página 21 de 24



ORIGINAL

- Primera inyección: en una fecha determinada.
 - Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
 - Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)
- Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de GARDASIL 9 completen el ciclo de vacunación con GARDASIL 9.

GARDASIL 9 se administrará como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo, preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

Si olvidó una dosis de GARDASIL 9

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

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de GARDASIL 9, la finalización del régimen de vacunación debe realizarse con GARDASIL 9 y no con otra vacuna frente al VPH.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de GARDASIL 9:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el sitio de inyección: (dolor, hinchazón y enrojecimiento) y dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el sitio de inyección: (cardenales y picor), fiebre, cansancio (fatiga) y náuseas.

Cuando GARDASIL 9 se administra con una vacuna combinada de refuerzo que contiene difteria, pertusis (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), en la misma visita, se han observado más casos de hinchazón en el lugar de inyección.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados con GARDASIL o SILGARD y se pueden también observar después de recibir GARDASIL 9:

Desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o rigidez. Aunque los episodios de desmayos son poco frecuentes, se debe observar a los pacientes durante 15 minutos después de que reciban la vacuna frente a 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 hinchados (cuello, axila o ingle), debilidad muscular, sensaciones anormales, cosquilleo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo, o confusión (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada); vómitos, dolor en las articulaciones, dolor en los músculos, cansancio o debilidad inusual, escalofríos,

MSD Argentina S.R.L.
ApoDERADO

Página 22 de 24

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT
MSD ARGENTINA SRL
Fern. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TECNICO
Página 22 de 24

ORIGINAL



malestar general, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal e infección de la piel en el lugar de inyección.

5. Conservación de GARDASIL 9

Conservar en heladera de 2° a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL 9 se debe administrar tan pronto como sea posible luego de sacarla de la heladera. GARDASIL 9 se puede administrar siempre y cuando el tiempo (diferencias de temperatura múltiples acumuladas) fuera de la heladera (a temperaturas entre 8°C y 25°C) no exceda las 72 horas. También se autorizan diferencias de temperatura múltiples acumuladas entre 0°C y 2°C, siempre y cuando el tiempo total entre 0°C y 2°C no exceda las 72 horas. Estas no son, sin embargo, recomendaciones de conservación.

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gardasil 9

Los principios activos son: proteína no infecciosa altamente purificada para cada tipo del Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 6^{2,3} 30 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 11^{2,3} 40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 16^{2,3} 60 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 18^{2,3} 40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 31^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 33^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 45^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 52^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano1 Tipo 58^{2,3} 20 microgramos

¹ Virus del Papiloma Humano = VPH

² Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) por tecnología del ADN recombinante. ³ adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (0,5 miligramos de Al).

Se incluye hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo a la vacuna como un adyuvante. Los adyuvantes se incluyen para mejorar la respuesta inmune de las vacunas.

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son: cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de Gardasil 9 suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

MSD Argentina S.R.L.
Aprobado

Página 23 de 24

MSD ARGENTINA S.R.L.
IF-2018-49571981-1-ABN-DEC-18
CO-DIRECTOR TECNICO

Página 23 de 24



ORIGINAL

Antes de agitar, Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de una agitación vigorosa, es un líquido blanco y turbio. GARDASIL 9 se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml o una jeringa prellenada.

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

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°

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 770 Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, Pennsylvania 19486-0004, Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:.....

MSD Argentina S.R.L.
MSD Argentina S.R.L.
Instituto Nacional de Medicamentos
Aprobado

Página 24 de 24

MSD ARGENTINA SRL
Firma: Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TECNICO

IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT

Página 24 de 24



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-49571981-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Octubre de 2018

Referencia: 1110-566-15-4 INF. PACIENTE Y PROSPECTO

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

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.04 12:49:12 -03'00'

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 GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.04 12:49:14 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 58858

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MSD ARGENTINA S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GARDASIL 9

Nombre Genérico (IFA/s): VACUNA NONVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Concentración:

Proteína L1 Tipo 6	30 µg
Proteína L1 Tipo 11	40 µg
Proteína L1 Tipo 16	60 µg
Proteína L1 Tipo 18	40 µg
Proteína L1 Tipo 31	20 µg
Proteína L1 Tipo 33	20 µg
Proteína L1 Tipo 45	20 µg
Proteína L1 Tipo 52	20 µg
Proteína L1 Tipo 58	20 µg



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
Proteína L1 Tipo 6	30	µg
Proteína L1 Tipo 11	40	µg
Proteína L1 Tipo 16	60	µg
Proteína L1 Tipo 18	40	µg
Proteína L1 Tipo 31	20	µg
Proteína L1 Tipo 33	20	µg
Proteína L1 Tipo 45	20	µg
Proteína L1 Tipo 52	20	µg
Proteína L1 Tipo 58	20	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	500	µg
Cloruro de Sodio	9,56	mg
L-Histidina	0,78	mg

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Polisorbato 80	50	µg
Borato de sodio	35	µg
Agua para inyectables	c.s. 0,5	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotechnológico

Envase Primario: Frasco ampolla de vidrio tubo transparente de borosilicato tipo I con tapón de elastómero gris fluortec laminado con sello de aluminio. Jeringa de vidrio tipo I con tapón embolo west, fluortec laminado con capuchón en extremo gripfm 27/0 ó plástico rígido.

Presentaciones: envases conteniendo un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml o una jeringa prellenada.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: Conservar en heladera de 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: Intramuscular

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VHP: Lesiones precancerosas y cánceres que afectan el cuello de útero, vulva, vagina y ano



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

causados por los tipos del VPH de la vacuna; Verrugas genitales (condiloma acuminado) causados por tipos específicos del VPH.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- MERCK SHARP & DOHME CORP, Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, PA, 19486-004, Estados Unidos. Fabricante de principio farmacéutico activo y producto terminado.
- MERCK SHARP & DOHME CORP, 2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia, 22827, Estados Unidos. Fabricante de principio farmacéutico activo y acondicionamiento primario.
- MERCK SHARP & DOHME BV/MMD, Holland, Waarderweg 39, 2031 BN, 2003 PC, Haarlem, Holanda. Acondicionamiento secundario.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- MSD ARGENTINA S.R.L., Ruta 8, Km. 60, Calle 9 s/nº, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Se extiende a MSD ARGENTINA S.R.L. el Certificado N° 58858, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes _____ de



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-1110-000566-15-4

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **2088** 28 NOV 2018



DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé