



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2769**

BUENOS AIRES, **19 ABR 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022670-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. Representante de MERCK & CO. INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GARDASIL / VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPOS 6, 11, 16 y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSION LIQUIDA ESTERIL PARA INYECCION INTRAMUSCULAR, aprobada por Certificado N° 53.353.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

RA
AM



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2769

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 260 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GARDASIL / VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPOS 6, 11, 16 y 18, aprobada por Certificado N° 53.353 y Disposición N° 6430/06, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. Representante de MERCK & CO. INC., cuyos textos constan de fojas 182 a 202, 203 a 223 y 224 a 244.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6430/06 los prospectos autorizados por las fojas 182 a 202, de

DA
CA



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

2769

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.353 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022670-10-3

DISPOSICION Nº

js

2769


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

RA
CW
AS



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.7.6.9**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.353 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. Representante de MERCK & CO. INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GARDASIL / VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPOS 6, 11, 16 y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSION LIQUIDA ESTERIL PARA INYECCION INTRAMUSCULAR.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6430/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003125-06-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3648/10.-	Prospectos de fs. 182 a 202, 203 a 223 y 224 a 244, corresponde desglosar de fs. 182 a 202.-

RA
CS



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. Representante de MERCK & CO. INC., Titular del Certificado de Autorización N° 53.353 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...**19 ABR 2011**...,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-022670-10-3

DISPOSICIÓN N°

js

2769

Handwritten signature

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

Handwritten initials: RA, CA, AS

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

GARDASIL®

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

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada envase monodosis de 0,5 ml contiene:

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

No contiene conservantes o antibióticos.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

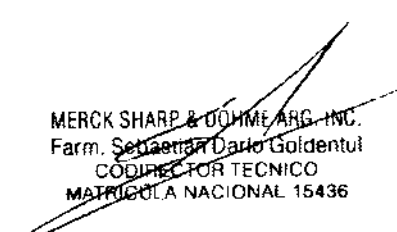
Según Código ATC – J07BM01 – Vacuna vírica.

ROA
C.A.S.

® Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Setiaerán Darío Goldentul
CÓDIGO POR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

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

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

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

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

Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

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

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con HPV 6, 11, 16 o 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN) y CIN de cualquier grado (Protocolo 013, FUTURE I),



CIN 2/3 y AIS relacionados con HPV 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente relacionada con HPV 6, 11, 16 o 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con HPV 16 (Protocolo 005).

Los resultados de eficacia fueron presentados para los análisis combinados de protocolos de estudio. La eficacia para la CIN 2/3 y el AIS relacionada al HPV 16/18 está basada en datos de los protocolos 005, 007, 013, y 015. La eficacia para las otras variables está basada en los protocolos 007, 013 y 015. El seguimiento medio para estos estudios fue 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años para el protocolo 005, protocolo 007, protocolo 013 y protocolo 015, respectivamente. El seguimiento medio para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3.6 años. Los resultados de los estudios individuales respaldan los resultados de los análisis combinados. **GARDASIL** fue eficaz contra las enfermedades causadas por cada uno de los cuatro tipos de vacuna de HPV.

Al final del estudio, a los sujetos enrolados en dos estudios de fase III (protocolo 013 y protocolo 015), se les continuó haciendo seguimiento por hasta 4 años (media 3.7 años).

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

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

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

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

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

Handwritten initials/signature

Handwritten signature

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fárm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

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

** Basado en evidencia virológica, este caso de CIN 3 en un paciente infectado crónicamente con HPV 52 es probable que esté causalmente relacionado al HPV 52. En solo 1 de 11 especímenes, el HPV 16 fue encontrado (en el mes 32.5) y no fue detectado en tejidos internos durante el Procedimiento LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). En el segundo caso observado de CIN 3 en pacientes infectados con HPV 51 en el día 1 (en 2 de 9 especímenes); el HPV 16 fue detectado en biopsia en el mes 51 (en 1 de 9 especímenes) y el HPV 56 fue detectado en 3 de 9 especímenes el mes 52 en los tejidos extraídos durante el procedimiento LEEP.

*** A los pacientes se les hizo seguimiento hasta por 4 años (media 3.7 años).

Al final del estudio y en protocolos combinados,

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

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

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

La eficacia de **GARDASIL** contra las verrugas genitales relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 99.0% (IC 95%: 96.2, 99.9) en los protocolos combinados a 3 años.

En el protocolo 012, la eficacia de **GARDASIL** contra la infección persistente de definición de 6 meses relacionados al HPV 16 fue de 98.7% (IC 95%: 95.1, 99.8) y 100% (IC 95%: 93.2, 100.0) para el HPV

PK
CG

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

18 respectivamente, luego de un seguimiento de hasta 4 años (promedio de 3.6 años). Para la infección persistente de definición de 12 meses, la eficacia contra el HPV 16 fue del 100% (IC 95%: 93.9, 100.0) y de 100% (IC 95%: 79.9, 100.0) para el HPV 18, respectivamente.

Eficacia en individuos con evidencia de infección de HPV 6, 11, 16 o 18, o enfermedad al inicio.

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del HPV para los cuales los sujetos fueron PCR positivos y/o seropositivos al inicio. Sin embargo, los individuos que ya estaban infectados por uno o más de los tipos de HPV de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidos de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de HPV de la vacuna.

Eficacia en sujetos con y sin infección anterior o enfermedad debido al HPV 6, 11, 16 o 18

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

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

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

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

RA
CS

[Handwritten signature]



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

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

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

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

Protección contra las enfermedades cervicales provocadas por el HPV en mujeres de 16 a 26 años

El impacto de **GARDASIL** contra el riesgo general de enfermedades cervicales provocadas por el HPV (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de HPV) fue evaluado comenzando 30 días después de la primer dosis, en 17599 sujetos reclutados en dos ensayos de eficacia de fase III (protocolos 013 y 015). Entre los sujetos que eran naïve a 14 tipos comunes de HPV y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de **GARDASIL** redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de HPV incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8) al final del estudio.

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

ANA
CSP

Impacto en procedimientos de terapia cervical definitiva

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



El impacto de **GARDASIL** de los procedimientos de terapia cervical definitiva, independientemente de los tipos de HPV causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve de HPV (naïve a 14 tipos comunes de HPV y con un PAP negativo al día 1), **GARDASIL** redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento de terapia cervical definitivo (loop electro-excision procedure o cold-knife conization) en un 41.9% (IC 95%: 27.7, 53.5) al final del estudio. En la población ITT, la reducción correspondiente fue de 23.9% (IC 95%: 15.2, 31.7).

Eficacia de protección cruzada

La eficacia de **GARDASIL** contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al HPV 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17599) luego de un seguimiento promedio de 3.7 años (al final del estudio). La eficacia contra las variables de la enfermedad causadas por las combinaciones pre-específicas de los tipos de HPV no incluidos en la vacuna fueron medidos. Estos estudios no fueron realizados para ensayar la eficacia contra las enfermedades causadas por tipos individuales de HPV.

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

RA
SA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
COORDINADOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 3: Resultados para CIN 2/3 o AIS en Sujetos naïve HPV tipos específicos (final de los resultados del estudio)

Combinación	Gardasil	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	casos	casos		
(HPV 31/45)†	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58)§	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Tipos relacionados a HPV 16 (especies A9)‡	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0
Tipos relacionados a HPV 18 (especies A7)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8
Especies A5 (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5
Especies A6 (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5

‡ Los estudios no fueron realizados para ensayar la eficacia contra enfermedades causadas por tipos individuales de HPV.

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

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

‡ Incluye ensayos con tipos de HPV no incluidos en la vacuna (31, 33, 35, 39, 49, 51, 52, 56, 58 y 59).

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

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

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

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

Los análisis primarios de eficacia fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protoco-

RA
CST
AS

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduar Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



lo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 67% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

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

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

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

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

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

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 41,6% (IC 95%: 24,3; 55,2).

Eficacia en mujeres (16 a 45 años) con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivas) que no fue detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativas)

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

AAA
cls

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
COORDINADOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

17,9; 89,5; 6 casos frente a 20 [n=832 de los estudios combinados en mujeres jóvenes y adultas]) frente a infección persistente relacionada con VPH 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años.

Inmunogenicidad

Ensayos para Medir la Respuesta Inmune

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

La inmunogenicidad de **GARDASIL** fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (**GARDASIL** n=1.0723; placebo n=9.409) y en 1.346 chicos de 9 a 15 años de edad (**Gardasil** n:1.071;placebo n:275) y 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (**GARDASIL** n=1.911, placebo n=1.908).

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

Este ensayo mide los anticuerpos frente a los epítomos neutralizantes para cada tipo del HPV.

Respuestas inmunes a GARDASIL un mes después de la tercera dosis

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

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

Los niveles anti-HPV en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por HPV (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles anti-HPV en los sujetos vacunados se mantuvo más alta durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III.

Eficacia relacionada de GARDASIL entre Mujeres Adultas Jóvenes y Adolescentes Jóvenes.

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

La tabla 4 compara los GMTs anti HPV 6, 11, 16 y 18 a 1 mes después de la dosis 3 en chicos y chicas de 9 a 15 años de edad con los de mujeres jóvenes de 16 a 26 años de edad.

Tabla 4: Inmunogenicidad puente entre hombres y mujeres de 9 a 15 años de edad y mujeres adultas de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en la titulación de anticuerpos medidos con cLIA.

	Hombres de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

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

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

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

La inmunogenicidad y seguridad de **GARDASIL** ha sido demostrada en chicos de 9 a 15 años de edad.

La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

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

RA
CA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

En el Protocolo 007 se observaron picos anti-HPV 6, 11, 16, 18 en el mes 7. Las GMTs disminuyeron durante el Mes 24 y después se estabilizaron hasta al menos el Mes 60. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis.

En estudios fase III en mujeres de 16 a 26 años, al final del estudio el 90%, 95%, 98% y 60% de los sujetos que recibieron **GARDASIL** en la población de inmunogenicidad por protocolo fueron seropositivos anti HPV6, anti HPV11, anti HPV16 y anti HPV18, respectivamente.

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

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

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes del HPV antes de la vacunación. Además, un subgrupo de individuos vacunados que recibieron una dosis de prueba de **GARDASIL** 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs de HPV observadas 1 mes después de la dosis 3.

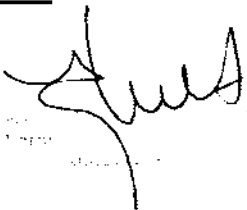
Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

INDICACIONES:



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
COORDINADOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

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

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

Gardasil debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis separadas de 0,5 ml administradas de acuerdo al siguiente esquema: 0, 2, 6 meses.

Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

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

Población pediátrica: No hay experiencia sobre el uso de Gardasil en niños/niñas menores de 9 años de edad (ver **Descripción y Farmacología Clínica**).

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

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

Se recomienda que los sujetos que reciben una primera dosis de **GARDASIL**, completen el esquema de vacunación de 3 dosis con la misma.

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

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

AA
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
COORDINADOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

Utilización del Vial de dosis única

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

Eliminación

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

CONTRAINDICACIONES:

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


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

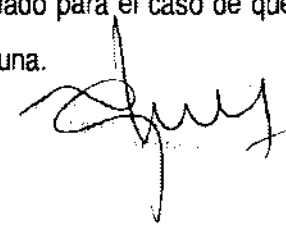
La administración de **GARDASIL** debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre de pocos grados no es una contraindicación para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

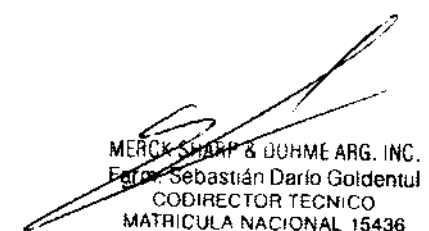
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

La decisión de vacunar a una mujer debería tener en cuenta su riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

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

RAA





MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Por: Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Podrían suceder síncope (desmayos) con cualquier vacunación, en especial en adolescentes y jóvenes. Han ocurrido casos de Síncope, a veces asociado con caídas, luego de la vacunación con **GARDASIL**. Por lo tanto, los sujetos vacunados deberían ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos luego de la administración de **GARDASIL**.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con **GARDASIL** puede no dar como resultado la protección de todos los vacunados. Además, **GARDASIL** sólo protegerá frente a las enfermedades que sean causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV, y hasta cierto punto, contra enfermedades causadas por ciertos tipos de HPV relacionados. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

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

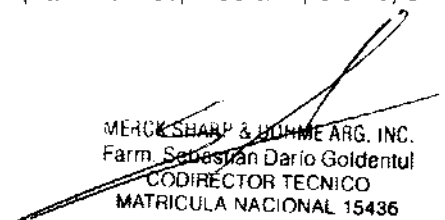
GARDASIL no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH incluido en la vacuna en mujeres ya infectadas con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

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

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

No hay datos sobre el uso de **GARDASIL** en sujetos con la respuesta inmune alterada. Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un

RA
CSA



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) 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 se desconoce la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante los 4,5 años posteriores a la finalización del esquema de 3 dosis.

Están en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

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

Embarazo y Lactancia

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna= 1.894 frente a placebo = 1.925) informaron de al menos 1 embarazo. No hubo diferencias significativas en el tipo de anomalías o la proporción de embarazos con consecuencias adversas en los pacientes tratados con **GARDASIL** y placebo.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Los datos de **GARDASIL** administrado durante el embarazo no mostraron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de **GARDASIL** durante el embarazo. La vacunación, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

En mujeres en período de lactancia que recibieron **GARDASIL** o placebo durante los ensayos clínicos, la tasa de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables en los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna.

GARDASIL puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones Medicamentosas

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

Uso con otras vacunas

La administración concomitante de **GARDASIL** (pero, para vacunas inyectadas, en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del HPV. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/ml) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-Hepatitis B se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

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

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

Uso con anticonceptivos hormonales

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

REACCIONES ADVERSAS

En 6 ensayos clínicos (5 controlados con placebo), se les administró a los sujetos **GARDASIL** o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (5 estudios) o en un subconjunto predefinido (un estudio) de la población en estudio vigilada mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de **GARDASIL** o placebo.

De los individuos monitorizados mediante VRC, 8.068 recibieron **GARDASIL** (6.996 mujeres de 9 a 45 años de edad y 1.072 chicos de 9 a 15 años de edad en el momento del reclutamiento) y 5.966 recibieron placebo.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna fueron observadas entre los vacunados con **GARDASIL** con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: pirexia.

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

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

Se notificaron siete casos (0,07%) de urticaria en el grupo de **GARDASIL** y se observaron 16 casos (0,14%) en el grupo placebo que contenía adyuvante.

RA
CS
AS

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Confidentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier afección médica nueva durante un seguimiento de hasta 4 años. Entre los 13.686 individuos que recibieron **GARDASIL** y los 11.588 individuos que recibieron placebo, hubo 38 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo de **GARDASIL** y 14 en el grupo placebo.

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

Experiencia post-comercialización

Se han reportado espontáneamente los eventos adversos post-comercialización pero no están listados arriba.

No es posible estimar la frecuencia para todos los acontecimientos ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna, ya que éstos fueron notificados voluntariamente por una población de tamaño indeterminado.

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

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso: Síndrome de Guillain-Barré, mareos, dolor de cabeza, síncope algunas veces acompañado de movimientos tónico-colónicos.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.

Trastornos en el tejido musculoesquelético y conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se ha reportado la administración de dosis de **GARDASIL** mayores a las recomendadas.
En general, el perfil de reacciones adversas informado con la sobredosis resultó comparable al de las dosis únicas recomendadas de **GARDASIL**.

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

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

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

PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 1, 5 y 10 viales o jeringas prellenadas de vacuna monodosis, para la aplicación en cada caso de una dosis de 0,5 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53353

Director Técnico: Miguel A. Fiorito – Farmacéutico

MA
CV
AS



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires.

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

Sumneytown Pike

West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486

PA
CB
PS

GRD - ACT - EUSPC 092010

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Firm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436