

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil, suspensión inyectable.

Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{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 (0,225 miligramos de Al).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Antes de agitar, Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

Gardasil debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0,5 ml a 0, 6 meses) (ver sección 5.1).

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

Como alternativa, Gardasil puede ser administrado siguiendo una pauta de tres dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben administrarse dentro del periodo de 1 año.

Individuos de 14 años en adelante

Gardasil debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben administrarse dentro del periodo de 1 año.

El uso de Gardasil debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil en niños menores de 9 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación con Gardasil (ver sección 4.4).

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

Forma de administración

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

Gardasil no debe ser inyectada intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estas formas de administración no están recomendadas (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno 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 leve no es una contraindicación para la inmunización.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La decisión de vacunar a un individuo debería 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 médico apropiado 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 administración de la vacuna. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

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

Gardasil sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y hasta cierto grado frente a las enfermedades causadas por ciertos tipos del VPH relacionados (ver sección 5.1). 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 de alto grado cervicales, vulvares y vaginales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH preexistentes.

Gardasil no previene las lesiones debidas a un tipo del VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento de la vacunación (ver sección 5.1).

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

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna se ha 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) (ver sección 5.1). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético 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 mantenida durante los 4,5 años posteriores a la finalización del régimen de 3 dosis. Están en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo (ver sección 5.1).

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (en el caso de vacunas inyectables, en un lugar de inyección diferente) con la vacuna frente a la hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta

inmune a los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de individuos 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 la hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos anti-HBs 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 sección 4.8).

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 periodo de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna = 1.894 *versus* placebo = 1.925) informaron de al menos un embarazo. No hubo diferencias significativas en cuanto a los tipos de anomalías o a la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron Gardasil y las que recibieron placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1.000 resultados de embarazos expuestos) no indicaron toxicidad malformativa ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos de Gardasil administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de Gardasil durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Lactancia

En mujeres en periodo de lactancia que recibieron Gardasil o placebo durante los ensayos clínicos, las tasas 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 periodo de lactancia y en las que no estaban en periodo de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, Gardasil puede utilizarse durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). No se han observado en ratas efectos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de seguridad

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

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

B. Resumen tabulado de reacciones adversas

Ensayos clínicos

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con Gardasil con una frecuencia de al menos el 1,0% y también con 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy Raras ($< 1/10.000$)]

Experiencia post-comercialización

La Tabla 1 también incluye acontecimientos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso tras la comercialización de Gardasil por todo el mundo. Debido a que estos acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia “no conocida” a estos acontecimientos adversos.

Tabla 1: Acontecimientos adversos tras la administración de Gardasil en los ensayos clínicos y en el seguimiento post-comercialización

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	No conocida	Celulitis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	No conocida	Mareo ¹ *, síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y	Frecuentes	Dolor en la extremidad

del tejido conjuntivo	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

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

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de administración de dosis de Gardasil superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de las reacciones adversas notificadas en los casos de sobredosis fue equiparable al de las dosis individuales recomendadas de Gardasil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra Papilomavirus. Código ATC: J07BM01.

Mecanismo de Acción

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

Se estima que VPH 16 y VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales; del 80% de los adenocarcinomas in situ (AIS); del 45-70% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3); del 25% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1); aproximadamente del 70% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN 2/3) y neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH. VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y del 10% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1). CIN 3 y AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasor.

El término “lesiones genitales precancerosas” en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2/3), neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN 2/3).

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

Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

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

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

Los resultados de eficacia se presentan para el análisis combinado de los protocolos de los ensayos. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 se basa en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia se basa en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos ensayos fue de 4,0, 3,0, 3,0 y 3,0 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, el Protocolo 013 y el Protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3,6 años. Los resultados de los ensayos individuales apoyan los resultados obtenidos del análisis combinado. Gardasil fue eficaz frente a la enfermedad por VPH causada por cada uno de los cuatro tipos del VPH de la vacuna. Al final del ensayo, se realizó el seguimiento de los individuos reclutados en los dos ensayos de Fase III (Protocolo 013 y Protocolo 015) durante un periodo de hasta 4 años (media de 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, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 73% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas a los 2 años siguientes al reclutamiento y al final del ensayo (duración media del seguimiento = 3,6 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 2.

En un análisis suplementario, se evaluó la eficacia de Gardasil frente a CIN 3 y AIS relacionados con VPH 16/18.

Tabla 2: Análisis de la eficacia de Gardasil frente a las lesiones cervicales de alto grado en la población PPE

	Gardasil	Placebo	% Eficacia a los 2 años (IC 95%)	Gardasil	Placebo	% Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos	Número de casos		Número de casos	Número de casos	
	Número de individuos*	Número de individuos*		Número de individuos*	Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5;99,8)
CIN 3 relacionada con VPH 16/18	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
AIS relacionado con VPH 16/18	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)

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

**Basado en la evidencia virológica, el primer caso de CIN 3 en una paciente con infección crónica por VPH 52 es probable que esté relacionado causalmente con VPH 52. Sólo en 1 de las 11 muestras se encontró VPH 16 (al Mes 32,5) y no fue detectado en el tejido extraído durante el LEEP (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica). En el segundo caso de CIN 3 observado en una paciente infectada por VPH 51 en el Día 1 (en 2 de las 9 muestras), se detectó VPH 16 en una biopsia del Mes 51 (en 1 de las 9 muestras) y se detectó VPH 56 en 3 de las 9 muestras en el Mes 52 en el tejido extraído durante el LEEP.

***Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años).

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

Al final del estudio y en los protocolos combinados, la eficacia de Gardasil frente a CIN 1 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 95,9% (IC 95%: 91,4; 98,4);

la eficacia de Gardasil frente a CIN (1, 2, 3) o AIS relacionados con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 96,0% (IC 95%: 92,3; 98,2);

la eficacia de Gardasil frente a VIN 2/3 y VaIN 2/3 relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 100% (IC 95%: 67,2; 100) y del 100% (IC 95%: 55,4; 100) respectivamente.

La eficacia de Gardasil frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 99,0% (IC 95%: 96,2; 99,9).

En el Protocolo 012 la eficacia de Gardasil frente a la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses (\pm 1 mes) o mayor] relacionada con VPH 16 fue del 98,7% (IC 95%: 95,1; 99,8) y del 100% (IC 95%: 93,2; 100,0) para VPH 18 respectivamente, después de un seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia frente a VPH 16 fue del 100,0% (IC

95%: 93,9; 100,0) y del 100% (IC 95%: 79,9; 100,0) para VPH 18, respectivamente.

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

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

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

La población por intención de tratar modificada (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 1 mes después de la dosis 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. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de Gardasil en las lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de VPH

	Gardasil	Placebo	% Eficacia** a los 2 años (IC 95%)	Gardasil	Placebo	% Eficacia** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*		Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16 o VPH 18	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
CIN 3 relacionada con VPH 16/18	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0; 57,9)
AIS relacionado con VPH 16/18	5 9.831	11 9.896	54,3 (<0; 87,6)	6 9.836	15 9.904	60 (<0; 87,3)

* Número de individuos con al menos una visita de seguimiento tras 30 días después del Día 1

**La eficacia porcentual se calcula a partir de los protocolos combinados. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 se basa en los datos obtenidos a partir de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años).

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

La eficacia frente a VIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 73,3% (IC 95%: 40,3; 89,4), frente a VaIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 85,7% (IC 95%: 37,6; 98,4) y frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 80,3% (IC 95%: 73,9; 85,3) en los protocolos combinados al final del ensayo.

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

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

El impacto de Gardasil frente al riesgo total de enfermedad cervical por VPH (por ejemplo, enfermedad causada por cualquier tipo del VPH) se evaluó comenzando 30 días después de la primera dosis en 17.599 individuos reclutados en los dos ensayos de eficacia de Fase III (Protocolos 013 y 015). En las mujeres naïve a los 14 tipos comunes del VPH que tuvieron un test de Papanicolaou

negativo en el Día 1, la administración de Gardasil redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causados por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 42,7% (IC 95%: 23,7%; 57,3%) y de verrugas genitales en un 82,8% (IC 95%: 74,3%; 88,8%) al final del ensayo.

En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo del VPH) y de verrugas genitales fue mucho más bajo, con una reducción del 18,4% (IC 95%: 7,0; 28,4) y del 62,5% (IC 95%: 54,0; 69,5), respectivamente, ya que Gardasil no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al inicio de la vacunación.

Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de Gardasil sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 18.150 individuos reclutados en los Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH y que tuvieron un test de Papanicolaou negativo en el Día 1), Gardasil redujo la proporción de mujeres que se sometieron a un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41,9% (IC 95%: 27,7%; 53,5%) al final del ensayo. En la población ITT la reducción correspondiente fue del 23,9% (IC 95%: 15,2; 31,7).

Eficacia protectora cruzada

La eficacia de Gardasil frente a CIN (cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causados por 10 tipos del VPH no contenidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) relacionados estructuralmente con VPH 16 o VPH 18 se evaluó a partir de la base de datos de eficacia de Fase III combinada (N = 17.599) después de un seguimiento medio de 3,7 años (al final del estudio). Se midió la eficacia frente a las variables de enfermedad causada por combinaciones preespecificadas de los tipos del VPH no contenidos en la vacuna. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.

El análisis primario se realizó en poblaciones tipo-específicas que requerían que las mujeres fuesen negativas para el tipo que se estaba analizando, pero que podían ser positivas para otros tipos del VPH (96% de la población total). El primer análisis después de 3 años no fue estadísticamente significativo para todas las variables preespecificadas. Los resultados finales al término del estudio para la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población después de un seguimiento medio de 3,7 años se muestran en la Tabla 4. Para las variables de eficacia compuestas, se demostró eficacia frente a enfermedad estadísticamente significativa frente a los tipos del VPH filogénicamente relacionados con VPH 16 (principalmente VPH 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos del VPH filogénicamente relacionados con VPH 18 (incluyendo VPH 45). Para los 10 tipos del VPH individuales, sólo se alcanzó significación estadística para VPH 31.

Tabla 4: Resultados para CIN 2/3 o AIS en individuos naïve a tipos específicos del VPH[†] (resultados al término del estudio)

Naïve a ≥ 1 Tipo del VPH				
Variable de eficacia compuesta	Gardasil	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	casos	casos		
(VPH 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(VPH 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 Tipos del VPH no contenidos en la vacuna	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipos relacionados con VPH 16 (especies A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
VPH 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 [†]
VPH 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 [†]
VPH 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 [†]
VPH 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 [†]
VPH 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 [†]
Tipos relacionados con VPH 18 (especies A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
VPH 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 [†]
VPH 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 [†]
VPH 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 [†]
Especies A5 (VPH 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 [†]
Especies A6 (VPH 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 [†]

[†] Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.
[‡] Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31.
[§] Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31, 33, 52 y 58.
^{||} Incluye ensayo de identificación de los tipos del VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 no incluidos en la vacuna.

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

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

La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4,0 años.

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

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

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88,7% (IC 95%: 78,1; 94,8).

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84,7% (IC 95%: 67,5; 93,7).

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

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

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47,2% (IC 95%: 33,5; 58,2).

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

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

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

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

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

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

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

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

La infección por VIH fue un criterio de exclusión (ver también sección 4.4).

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

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

momento del reclutamiento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El impacto de Gardasil frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2.545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de Gardasil redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC 95%: 58,0%; 93,0%). En la población de análisis completa (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de LGE fue menor, con una reducción del 59,3% (IC 95%: 40,0; 72,9), ya que Gardasil no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos

El impacto de Gardasil sobre las tasas de biopsia y tratamiento de LGE independientemente de los

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

Inmunogenicidad

Ensayos para medir la Respuesta Inmune

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

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

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de la vacuna. Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epitopo neutralizante para cada tipo individual del VPH.

Respuesta inmune a Gardasil un mes después de la tercera dosis

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

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

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

Eficacia puente de Gardasil de mujeres a chicas

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

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

Tabla 6: Inmunogenicidad puente entre chicas de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2.631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1.303 (1.223, 1.388)	2.655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4.909 (4.548, 5.300)	2.570	2.294 (2.185, 2.408)
VPH 18	920	1.040 (965, 1.120)	2.796	462 (444, 480)

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

Las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre las chicas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad para las que la eficacia se estableció en los estudios de Fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el Mes 7 fueron significativamente 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 infiere la eficacia de Gardasil en chicas de 9 a 15 años de edad.

Eficacia puente de Gardasil de hombres a chicos

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

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

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

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

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

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

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

Persistencia de la Respuesta Inmune de Gardasil en los Ensayos Clínicos

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

En los ensayos de Fase III en mujeres de 16 a 26 años, el 90%, 95%, 98% y 60% de los individuos que

recibieron Gardasil en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente, al final del ensayo.

En el ensayo de Fase III en mujeres de 24 a 45 años, después de un seguimiento medio de 4,0 años, el 91,5%, 92,0%, 97,4% y 47,9% de los individuos que recibieron Gardasil en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2,9 años, el 88,9%, 94,0%, 97,9% y 57,1% de los individuos que recibieron Gardasil en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

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

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

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

Individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de Gardasil en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron Gardasil). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

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

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 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 los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en ratas preñadas, después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos del VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, comportamiento, función reproductiva o fertilidad de las crías.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
L-histidina
Polisorbato 80
Borato sódico
Agua para preparaciones inyectables

Para información sobre el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio) con tapón (elastómero de clorobutilo revestido de FluroTec o Teflon) y cápsula de plástico “flip off” (precinto ondulado de aluminio) en envases de 1, 10 ó 20 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La vacuna debe administrarse tal como se suministra; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa de vacuna recomendada.

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

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas o si aparece decoloración.

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 se ha perforado el vial de dosis única, la vacuna extraída debe utilizarse inmediatamente, y el vial debe ser desechado.

Eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8, rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Septiembre de 2006

Fecha de la última renovación: 22 de Septiembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{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 (0,225 miligramos de Al).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Antes de agitar, Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

Gardasil debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0,5 ml a 0, 6 meses) (ver sección 5.1).

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

Como alternativa, Gardasil puede ser administrado siguiendo una pauta de tres dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben administrarse dentro del periodo de 1 año.

Individuos de 14 años en adelante

Gardasil debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben administrarse dentro del periodo de 1 año.

El uso de Gardasil debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil en niños menores de 9 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación con Gardasil (ver sección 4.4).

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

Forma de administración

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

Gardasil no debe ser inyectada intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estas formas de administración no están recomendadas (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno 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 leve no es una contraindicación para la inmunización.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La decisión de vacunar a un individuo debería 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 médico apropiado 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 administración de la vacuna. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

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

Gardasil sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y hasta cierto grado frente a las enfermedades causadas por ciertos tipos del VPH relacionados (ver sección 5.1). 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 de alto grado cervicales, vulvares y vaginales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH preexistentes.

Gardasil no previene las lesiones debidas a un tipo del VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento de la vacunación (ver sección 5.1).

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

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna se ha 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) (ver sección 5.1). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético 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 mantenida durante los 4,5 años posteriores a la finalización del régimen de 3 dosis. Están en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo (ver sección 5.1).

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (en el caso de vacunas inyectables, en un lugar de inyección diferente) con la vacuna frente a la hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta

inmune a los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de individuos 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 la hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos anti-HBs 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 sección 4.8).

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 periodo de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna = 1.894 *versus* placebo = 1.925) informaron de al menos un embarazo. No hubo diferencias significativas en cuanto a los tipos de anomalías o a la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron Gardasil y las que recibieron placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1.000 resultados de embarazos expuestos) no indicaron toxicidad malformativa ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos de Gardasil administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de Gardasil durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Lactancia

En mujeres en periodo de lactancia que recibieron Gardasil o placebo durante los ensayos clínicos, las tasas 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 periodo de lactancia y en las que no estaban en periodo de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, Gardasil puede utilizarse durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductora (ver sección 5.3). No se han observado en ratas efectos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de seguridad

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

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

B. Resumen tabulado de reacciones adversas

Ensayos clínicos

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con Gardasil con una frecuencia de al menos el 1,0% y también con 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy Raras ($< 1/10.000$)]

Experiencia post-comercialización

La Tabla 1 también incluye acontecimientos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso tras la comercialización de Gardasil por todo el mundo. Debido a que estos acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia “no conocida” a estos acontecimientos adversos.

Tabla 1: Acontecimientos adversos tras la administración de Gardasil en los ensayos clínicos y en el seguimiento post-comercialización

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	No conocida	Celulitis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	No conocida	Mareo ¹ *, síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y	Frecuentes	Dolor en la extremidad

del tejido conjuntivo	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

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

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de administración de dosis de Gardasil superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de las reacciones adversas notificadas en los casos de sobredosis fue equiparable al de las dosis individuales recomendadas de Gardasil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra Papilomavirus. Código ATC: J07BM01.

Mecanismo de Acción

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

Se estima que VPH 16 y VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales; del 80% de los adenocarcinomas in situ (AIS); del 45-70% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3); del 25% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1); aproximadamente del 70% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN 2/3) y neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH. VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y del 10% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1). CIN 3 y AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasor.

El término “lesiones genitales precancerosas” en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2/3), neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN 2/3).

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

Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

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

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

Los resultados de eficacia se presentan para el análisis combinado de los protocolos de los ensayos. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 se basa en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia se basa en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos ensayos fue de 4,0, 3,0, 3,0 y 3,0 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, el Protocolo 013 y el Protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3,6 años. Los resultados de los ensayos individuales apoyan los resultados obtenidos del análisis combinado. Gardasil fue eficaz frente a la enfermedad por VPH causada por cada uno de los cuatro tipos del VPH de la vacuna. Al final del ensayo, se realizó el seguimiento de los individuos reclutados en los dos ensayos de Fase III (Protocolo 013 y Protocolo 015) durante un periodo de hasta 4 años (media de 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, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 73% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas a los 2 años siguientes al reclutamiento y al final del ensayo (duración media del seguimiento = 3,6 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 2.

En un análisis suplementario, se evaluó la eficacia de Gardasil frente a CIN 3 y AIS relacionados con VPH 16/18.

Tabla 2: Análisis de la eficacia de Gardasil frente a las lesiones cervicales de alto grado en la población PPE

	Gardasil	Placebo	% Eficacia a los 2 años (IC 95%)	Gardasil	Placebo	% Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos	Número de casos		Número de casos	Número de casos	
	Número de individuos*	Número de individuos*		Número de individuos*	Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 3 relacionada con VPH 16/18	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
AIS relacionado con VPH 16/18	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)

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

**Basado en la evidencia virológica, el primer caso de CIN 3 en una paciente con infección crónica por VPH 52 es probable que esté relacionado causalmente con VPH 52. Sólo en 1 de las 11 muestras se encontró VPH 16 (al Mes 32,5) y no fue detectado en el tejido extraído durante el LEEP (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica). En el segundo caso de CIN 3 observado en una paciente infectada por VPH 51 en el Día 1 (en 2 de las 9 muestras), se detectó VPH 16 en una biopsia del Mes 51 (en 1 de las 9 muestras) y se detectó VPH 56 en 3 de las 9 muestras en el Mes 52 en el tejido extraído durante el LEEP.

***Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años)

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

Al final del estudio y en los protocolos combinados, la eficacia de Gardasil frente a CIN 1 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 95,9% (IC 95%: 91,4; 98,4);

la eficacia de Gardasil frente a CIN (1, 2, 3) o AIS relacionados con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 96,0% (IC 95%: 92,3; 98,2);

la eficacia de Gardasil frente a VIN 2/3 y VaIN 2/3 relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 100% (IC 95%: 67,2; 100) y del 100% (IC 95%: 55,4; 100) respectivamente.

La eficacia de Gardasil frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 99,0% (IC 95%: 96,2; 99,9).

En el Protocolo 012 la eficacia de Gardasil frente a la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses (\pm 1 mes) o mayor] relacionada con VPH 16 fue del 98,7% (IC 95%: 95,1; 99,8) y del 100% (IC 95%: 93,2; 100,0) para VPH 18 respectivamente, después de un seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia frente a VPH 16 fue del 100,0% (IC

95%: 93,9; 100,0) y del 100% (IC 95%: 79,9; 100,0) para VPH 18, respectivamente.

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

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

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

La población por intención de tratar modificada (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 1 mes después de la dosis 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. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de Gardasil en las lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de VPH

	Gardasil	Placebo	% Eficacia** a los 2 años (IC 95%)	Gardasil	Placebo	% Eficacia** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos	Número de casos		Número de casos	Número de casos	
	Número de individuos*	Número de individuos*		Número de individuos*	Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16 o VPH 18	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
CIN 3 relacionada con VPH 16/18	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0; 57,9)
AIS relacionado con VPH 16/18	5 9.831	11 9.896	54,3 (<0; 87,6)	6 9.836	15 9.904	60 (<0; 87,3)

* Número de individuos con al menos una visita de seguimiento tras 30 días después del Día 1

**La eficacia porcentual se calcula a partir de los protocolos combinados. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 se basa en los datos obtenidos a partir de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años)

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

La eficacia frente a VIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 73,3% (IC 95%: 40,3; 89,4), frente a VaIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 85,7% (IC 95%: 37,6; 98,4) y frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 80,3% (IC 95%: 73,9; 85,3) en los protocolos combinados al final del ensayo.

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

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

El impacto de Gardasil frente al riesgo total de enfermedad cervical por VPH (por ejemplo, enfermedad causada por cualquier tipo del VPH) se evaluó comenzando 30 días después de la primera dosis en 17.599 individuos reclutados en los dos ensayos de eficacia de Fase III (Protocolos 013 y 015). En las mujeres naïve a los 14 tipos comunes del VPH que tuvieron un test de Papanicolaou

negativo en el Día 1, la administración de Gardasil redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causados por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 42,7% (IC 95%: 23,7%; 57,3%) y de verrugas genitales en un 82,8% (IC 95%: 74,3%; 88,8%) al final del ensayo.

En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo del VPH) y de verrugas genitales fue mucho más bajo, con una reducción del 18,4% (IC 95%: 7,0; 28,4) y del 62,5% (IC 95%: 54,0; 69,5), respectivamente, ya que Gardasil no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al inicio de la vacunación.

Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de Gardasil sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 18.150 individuos reclutados en los Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH y que tuvieron un test de Papanicolaou negativo en el Día 1), Gardasil redujo la proporción de mujeres que se sometieron a un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41,9% (IC 95%: 27,7%; 53,5%) al final del ensayo. En la población ITT la reducción correspondiente fue del 23,9% (IC 95%: 15,2; 31,7).

Eficacia protectora cruzada

La eficacia de Gardasil frente a CIN (cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causados por 10 tipos del VPH no contenidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) relacionados estructuralmente con VPH 16 o VPH 18 se evaluó a partir de la base de datos de eficacia de Fase III combinada (N = 17.599) después de un seguimiento medio de 3,7 años (al final del estudio). Se midió la eficacia frente a las variables de enfermedad causada por combinaciones preespecificadas de los tipos del VPH no contenidos en la vacuna. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.

El análisis primario se realizó en poblaciones tipo-específicas que requerían que las mujeres fuesen negativas para el tipo que se estaba analizando, pero que podían ser positivas para otros tipos del VPH (96% de la población total). El primer análisis después de 3 años no fue estadísticamente significativo para todas las variables preespecificadas. Los resultados finales al término del estudio para la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población después de un seguimiento medio de 3,7 años se muestran en la Tabla 4. Para las variables de eficacia compuestas, se demostró eficacia frente a enfermedad estadísticamente significativa frente a los tipos del VPH filogénicamente relacionados con VPH 16 (principalmente VPH 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos del VPH filogénicamente relacionados con VPH 18 (incluyendo VPH 45). Para los 10 tipos del VPH individuales, sólo se alcanzó significación estadística para VPH 31.

Tabla 4: Resultados para CIN 2/3 o AIS en individuos naïve a tipos específicos del VPH[†] (resultados al término del estudio)

Naïve a ≥ 1 Tipo del VPH				
Variable de eficacia compuesta	Gardasil	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	casos	casos		
(VPH 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(VPH 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 Tipos del VPH no contenidos en la vacuna	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipos relacionados con VPH 16 (especies A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
VPH 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 [†]
VPH 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 [†]
VPH 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 [†]
VPH 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 [†]
VPH 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 [†]
Tipos relacionados con VPH 18 (especies A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
VPH 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 [†]
VPH 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 [†]
VPH 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 [†]
Especies A5 (VPH 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 [†]
Especies A6 (VPH 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 [†]
[†] Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH. [‡] Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31. [§] Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31, 33, 52 y 58. Incluye ensayo de identificación de los tipos del VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 no incluidos en la vacuna.				

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

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

La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4,0 años.

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

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

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88,7% (IC 95%: 78,1; 94,8).

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84,7% (IC 95%: 67,5; 93,7).

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

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

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47,2% (IC 95%: 33,5; 58,2).

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

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

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

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

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

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

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

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

La infección por VIH fue un criterio de exclusión (ver también sección 4.4).

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

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

momento del reclutamiento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El impacto de Gardasil frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2.545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de Gardasil redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC 95%: 58,0%; 93,0%). En la población de análisis completa (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de LGE fue menor, con una reducción del 59,3% (IC 95%: 40,0; 72,9), ya que Gardasil no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos

El impacto de Gardasil sobre las tasas de biopsia y tratamiento de LGE independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 2.545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población

naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH), Gardasil redujo la proporción de hombres que se sometieron a una biopsia en un 54,2% (IC 95%: 28,3; 71,4) y que fueron tratados en un 47,7% (IC 95%: 18,4; 67,1) al final del estudio. En la población FAS la reducción correspondiente fue del 45,7% (IC 95%; 29,0; 58,7) y del 38,1% (IC 95%: 19,4; 52,6).

Inmunogenicidad

Ensayos para medir la Respuesta Inmune

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

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

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de la vacuna. Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epitopo neutralizante para cada tipo individual del VPH.

Respuesta inmune a Gardasil un mes después de la tercera dosis

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

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

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

Eficacia puente de Gardasil de mujeres a chicas

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

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

Tabla 6: Inmunogenicidad puente entre chicas de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2.631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1.303 (1.223, 1.388)	2.655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4.909 (4.548, 5.300)	2.570	2.294 (2.185, 2.408)
VPH 18	920	1.040 (965, 1.120)	2.796	462 (444, 480)

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

Las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre las chicas y chicos de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH 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-VPH en el Mes 7 fueron significativamente 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 infiere la eficacia de Gardasil en chicas de 9 a 15 años de edad.

Eficacia puente de Gardasil de hombres a chicos

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

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

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

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

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

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

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

Persistencia de la Respuesta Inmune de Gardasil en los Ensayos Clínicos

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

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

En el ensayo de Fase III en mujeres de 24 a 45 años, después de un seguimiento medio de 4,0 años, el 91,5%, 92,0%, 97,4% y 47,9% de los individuos que recibieron Gardasil en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2,9 años, el 88,9%, 94,0%, 97,9% y 57,1% de los individuos que recibieron Gardasil en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

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

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

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

Individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de Gardasil en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron Gardasil). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

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

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 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 los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en ratas preñadas, después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos del VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, comportamiento, función reproductiva o fertilidad de las crías.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
L-histidina
Polisorbato 80
Borato sódico
Agua para preparaciones inyectables

Para información sobre el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio) con tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo revestido de FluroTec siliconizado o elastómero de clorobutilo no revestido) y tapón en el extremo (bromobutilo) sin aguja o con una o dos aguja(s) – envase de 1, 10 ó 20 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Gardasil está disponible en jeringa precargada preparada para utilizarse mediante inyección intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo.
- 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.

- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas o si aparece decoloración. 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.

Utilización de la jeringa precargada

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8, rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Septiembre de 2006

Fecha de la última renovación: 22 de Septiembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O.Box 4
West Point
PA 19486
EEUU

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
NL-2031 Haarlem
Holanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Gardasil, suspensión inyectable- vial de dosis única, envase de 1, 10, 20**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil, suspensión inyectable.
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis de 0,5 ml contiene:
Proteína L1 VPH Tipo 6 20 µg
Proteína L1 VPH Tipo 11 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 16 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 18 20 µg

Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.
1 vial de dosis única, 0,5 ml.
10 viales de dosis única, 0,5 ml cada uno.
20 viales de dosis única, 0,5 ml cada uno.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular (IM).
Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/YYYY

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/06/357/001-envase de 1

EU/1/06/357/002-envase de 10

EU/1/06/357/018-envase de 20

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACION EN BRAILLE**

**INFORMACION MINIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DEL VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gardasil, suspensión inyectable.

Vía IM

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP MM/YYYY

4. NUMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis, 0,5 ml

6. OTROS

Sanofi Pasteur MSD SNC

**INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Gardasil, suspensión inyectable- jeringa precargada sin aguja, envase de 1, 10, 20

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada.
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis de 0,5 ml contiene:
Proteína L1 VPH Tipo 6 20 µg
Proteína L1 VPH Tipo 11 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 16 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 18 20 µg

Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
1 dosis, jeringa precargada de 0,5 ml sin aguja.
10 dosis únicas, jeringas precargadas de 0,5 ml sin agujas.
20 dosis únicas, jeringas precargadas de 0,5 ml sin agujas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular (IM).
Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/YYYY

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOFI PASTEUR MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/06/357/003-envase de 1
EU/1/06/357/004-envase de 10
EU/1/06/357/019-envase de 20

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

**INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Gardasil, suspensión inyectable- jeringa precargada con 1 aguja, envase de 1, 10, 20

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada.
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis de 0,5 ml contiene:
Proteína L1 VPH Tipo 6 20 µg
Proteína L1 VPH Tipo 11 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 16 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 18 20 µg

Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
1 dosis, jeringa precargada de 0,5 ml con 1 aguja.
10 dosis únicas, jeringas precargadas de 0,5 ml con 1 aguja cada una.
20 dosis únicas, jeringas precargadas de 0,5 ml con 1 aguja cada una.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular (IM).
Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/YYYY

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOFI PASTEUR MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/06/357/005-envase de 1
EU/1/06/357/006-envase de 10
EU/1/06/357/020-envase de 20

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

**INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

Gardasil, suspensión inyectable- jeringa precargada con 2 agujas, envase de 1, 10, 20

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada.
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis de 0,5 ml contiene:
Proteína L1 VPH Tipo 6 20 µg
Proteína L1 VPH Tipo 11 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 16 40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 18 20 µg

Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
1 dosis, jeringa precargada de 0,5 ml con 2 agujas.
10 dosis únicas, jeringas precargadas de 0,5 ml con 2 agujas cada una.
20 dosis únicas, jeringas precargadas de 0,5 ml con 2 agujas cada una.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular (IM).
Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/YYYY

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOFI PASTEUR MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/06/357/007-envase de 1
EU/1/06/357/008-envase de 10
EU/1/06/357/021-envase de 20

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

**INFORMACION MINIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vía IM.

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP MM/YYYY

4. NUMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis, 0,5 ml.

6. OTROS

Sanofi Pasteur MSD SNC

**B. PROSPECTO
(VIAL)**

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Gardasil, suspensión inyectable

Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida)

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gardasil y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Gardasil
3. Cómo se administra Gardasil
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gardasil
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gardasil y para qué se utiliza

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

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

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

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

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

Gardasil debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de recibir Gardasil

No debe recibir Gardasil si:

- usted o su hijo/a es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de Gardasil (enumerados en “los demás componentes son” – ver sección 6).

- usted o su hijo/a desarrolló una reacción alérgica después de recibir una dosis de Gardasil.
- usted o su hijo/a padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de vacunarse si usted o su hijo/a:

- tiene un trastorno de la coagulación (una enfermedad que haga sangrar más de lo normal), por ejemplo hemofilia.
- tiene el sistema inmune debilitado, por ejemplo debido a una alteración genética, infección por VIH o medicamentos que afecten al sistema inmunológico.

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

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

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

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

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. No deje de seguir los consejos de su médico acerca de las pruebas 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

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 con otros medicamentos o vacunas

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

Gardasil puede no tener un efecto óptimo si:

- se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

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

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo se administra Gardasil

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

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

Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 6 meses después de la primera inyección.

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

Como alternativa Gardasil se puede administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

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

Si tiene de 14 años en adelante

Gardasil debe administrarse siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección.
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas en el periodo de un año. Por favor, consulte a su médico para más información.

Se recomienda que los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación con Gardasil.

Gardasil 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).

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Si olvidó una dosis de Gardasil

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada. Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de Gardasil, la finalización del régimen de vacunación debe realizarse con Gardasil 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, Gardasil puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de Gardasil:

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

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

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

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

Se han observado más casos de dolor de cabeza e hinchazón en el lugar de inyección cuando se administran durante la misma visita Gardasil y una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada).

Los efectos adversos que se han registrado durante la comercialización de Gardasil incluyen:

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gardasil

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

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gardasil

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

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3}	20 microgramos
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{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 (0,225 miligramos de Al).

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 suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

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

Gardasil está disponible en envases de 1, 10 ó 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Pasteur MSD SNC
8 rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

Responsable de la fabricación:

Merck Sharp and Dohme, B.V.
Waarderweg, 39
2031 BN Haarlem
Holanda

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

La vacuna debe administrarse tal como se suministra; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa recomendada de la vacuna.

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

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración

**B. PROSPECTO
(JERINGA PRECARGADA)**

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida)

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gardasil y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Gardasil
3. Cómo se administra Gardasil
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gardasil
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gardasil y para qué se utiliza

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

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

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

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

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

Gardasil debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de recibir Gardasil

No debe recibir Gardasil si

- usted o su hijo/a es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de Gardasil (enumerados en “los demás componentes son” – ver sección 6).

- usted o su hijo/a ha desarrollado una reacción alérgica después de recibir una dosis de Gardasil.
- usted o su hijo/a padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir Gardasil si usted o su hijo/a:

- tiene un trastorno de la coagulación (una enfermedad que haga sangrar más de lo normal), por ejemplo hemofilia.
- tiene el sistema inmune debilitado, por ejemplo debido a una alteración genética, infección por VIH o medicamentos que afecten al sistema inmunológico.

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

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

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

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

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. No deje de seguir los consejos de su médico acerca de las pruebas 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

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 con otros medicamentos o vacunas

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

Gardasil puede no tener un efecto óptimo si:

- se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo se administra Gardasil

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

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

Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 6 meses después de la primera inyección.

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

Como alternativa Gardasil se puede administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en la fecha elegida
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

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

Si tiene de 14 años en adelante

Gardasil debe administrarse siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección.
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas en el periodo de un año. Por favor, consulte a su médico para más información.

Se recomienda que los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación con Gardasil.

Gardasil se administra como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Si olvidó una dosis de Gardasil

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada. Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de Gardasil la finalización del régimen de vacunación también deberealizarse con Gardasil 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, Gardasil puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de Gardasil:

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

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

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

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

Se han observado más casos de dolor de cabeza e hinchazón en el lugar de inyección cuando se administran durante la misma visita Gardasil y una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada).

Los efectos adversos que se han registrado durante la comercialización de Gardasil incluyen:

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gardasil

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

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente .

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gardasil

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

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3}	20 microgramos
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3}	40 microgramos
Proteína L1 Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{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 (0,225 miligramos de Al).

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 suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

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

Gardasil está disponible en envases de 1, 10 ó 20 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Pasteur MSD SNC

8 rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francia

Responsable de la fabricación:

Merck Sharp and Dohme, B.V.

Waarderweg, 39,

2031 BN Haarlem,

Holanda

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del

titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

- Gardasil está disponible en jeringa precargada preparada para utilizarse mediante inyección intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo.
- 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.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia

de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración. 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.

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