
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GARDASIL®

[Vacuna Tetravalente Anti Virus Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18)]
Recombinante Adsorbida, Suspensión Inyectable.

I. CLASE TERAPÉUTICA

GARDASIL es una vacuna recombinante, tetravalente que protege contra el virus de Papiloma Humano (VPH).

II. INDICACIONES

GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años, para la prevención de cáncer cervical, vulvar y vaginal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infección causada por el Virus de Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar y vaginal causado por VPH tipos 16 y 18
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11

Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS)
- Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1

GARDASIL también otorga protección para NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados a los VPH tipos 31, 33, 52 y 58.

GARDASIL está indicado en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por VPH tipos 6 y 11.

Además, GARDASIL está indicado para la prevención de neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3 causados por VPH incluidos en la vacuna, en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad, y la prevención de cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18 en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación

GARDASIL se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0,5 mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un período de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse dentro de un período de 1 año.

Como alternativa, en individuos de 9 a 13 años de edad, Gardasil puede administrarse de acuerdo con un esquema de 2 dosis (0, 6 meses ó 0, 12 meses).

El uso de Gardasil debería estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que las personas que reciben una primera dosis de Gardasil, completen el ciclo de vacunación con Gardasil.

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

Método de Administración

GARDASIL se deberá administrar intramuscularmente en la región deltoide del brazo o en el área anterolateral superior del muslo.

GARDASIL no se debe inyectar intravascularmente. No han sido objeto de estudio la administración subcutánea e intradérmica, y por consiguiente no se recomiendan.

La jeringa prellenada es sólo para un único uso y no se deberá usar para más de un individuo. Para viales de uso único se debe usar una jeringa y aguja estéril individual para cada individuo.

La vacuna se deberá usar tal cual se suministra; no es necesario dilución ni reconstitución. Se deberá usar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de usar. Es necesario agitar bien inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Después de agitar bien, GARDASIL es un líquido blanco, turbio. Los productos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración, con respecto a materia particulada y decoloración. Desechar el producto si existen materias particuladas o si existe decoloración.

Uso de Vial de Dosis Única

Retirar la dosis de la vacuna de 0,5 mL del vial de dosis única usando una aguja y jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, y detergentes. Una vez que el vial de dosis única ha sido penetrado, la vacuna extraída se deberá usar inmediatamente, y el vial se deberá desechar.

Uso de Jeringa Prellenada

Injectar todo el contenido de la jeringa.

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.

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

V. PRECAUCIONES

General

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Después de alguna vacunación, se puede producir síncope (desmayo), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Se ha producido síncope, a veces asociado con caídas, después de la vacunación con GARDASIL. Sin embargo, los que son vacunados deben ser observados cuidadosamente por aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL (ver EFECTOS ADVERSOS, *Reportes Post- Comercialización*)

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos individuos.

VI. EMBARAZO

Estudios en ratas hembras

Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Estudios clínicos en humanos

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana, se debe evitar el embarazo durante el régimen de vacunación para GARDASIL.

En estudios clínicos, las mujeres se sometieron a la prueba de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL. Las mujeres que estaban embarazadas antes de terminar el régimen de 3 dosis de GARDASIL recibieron instrucciones de postergar la culminación de sus regímenes de vacunación hasta el término del embarazo.

Durante las pruebas clínicas, 3.819 mujeres (Vacuna N = 1.894 vs. Placebo N = 1.925) presentaron al menos un embarazo. En general, las proporciones de embarazos con un resultado adverso definido como: el número combinado de abortos espontáneos, muerte fetal tardía y casos de anomalía congénita, de un número total de embarazos adversos, donde un resultado fue conocido (y excluyendo terminaciones electivas) fue 22,6% (446/1.973) en sujetos quienes recibieron GARDASIL y 23,1% (460/1.994) en sujetos que recibieron placebo.

Se realizaron subanálisis adicionales para evaluar los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días de la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días de la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL comparado con 1 caso de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Por el contrario, en embarazos con inicio más de 30 días después de la vacunación, se observaron 40 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL comparado con 33 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías observados fueron consistentes (independientemente de cuando ocurrió el embarazo en relación con la vacunación) con aquellos generalmente observados en embarazos en mujeres de 16 a 45 años.

VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si los antígenos o anticuerpos de la vacuna inducidos por la vacuna son excretados en la leche materna.

Como muchos fármacos son excretados en la leche materna, se recomienda precaución si GARDASIL es administrado en mujeres que amamantan.

Un total de 1.133 madres que amamantan recibieron GARDASIL o placebo en algún momento durante el período de vacunación de las pruebas clínicas relevantes de FASE III. En estos estudios, los índices de eventos adversos en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Asimismo, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres que amamantan y las mujeres que no amamantan durante la administración de la vacuna.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado en niños menores de 9 años.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La seguridad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado en adultos mayores de 45 años.

X. USO EN OTRAS POBLACIONES ESPECIALES

La seguridad, inmunogenicidad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado por completo en individuos infectados por VIH.

XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Uso con Otras Vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL se puede administrar de manera concomitante (en un lugar diferente de aplicación de la inyección) con la vacuna de hepatitis B (recombinante), Menactra (Vacuna conjugada antimeningocócica polisacárida (Serogrupos A, C, Y, y W-135 y toxoide diftérico), Adacel (Vacuna toxoide tetánica, toxoide diftérico reducido y vacuna contra la tos ferina acelular adsorbida (Tdap)).

Uso con Medicamentos Comunes

En estudios clínicos, para niñas y mujeres (de 16 a 26 años de edad), 11,9%, 9,5%, 6,9%, y 4,3% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (24 a 45 años de edad), 30,6%, 20,2%, 11,6%, y 7,5% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. Por otra parte, en un estudio clínico en niños y hombres (de 16 a 26 años de edad), 10,3%, 7,8%, 6,8%, 3,4%, y 2,6% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos y preparaciones de vitaminas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna no sufrieron impacto por el uso de estos medicamentos.

Uso con Anticonceptivos Hormonales

En estudios clínicos, 50,2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron GARDASIL usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales al parecer no afectó las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos

No existe información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con GARDASIL. Los individuos que reciben terapia con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa (ver PRECAUCIONES, *General*).

XII. EFECTOS ADVERSOS

Estudios clínicos

En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), los individuos recibieron GARDASIL o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable en comparación con el placebo (con o sin aluminio). Algunos individuos (0,2%) descontinuaron debido a eventos adversos relacionados con la vacuna. En todos excepto uno, de los estudios clínicos, la seguridad se evaluó usando vigilancia asistida por la cartilla de vacunación (VRC) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10.088 individuos (6.995 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y 3.093 niños y hombres entre 9 y 26 años de edad al momento del enrolamiento) quienes recibieron GARDASIL y 7.995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna entre los receptores de GARDASIL a una frecuencia de al menos 1,0% y también a una frecuencia mayor a aquella observada entre los receptores de placebo, se enumeran según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos.

Las clasificaciones de frecuencia son las siguientes:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco Común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy Raro ($< 1/10.000$)

Experiencias clínicas adversas relacionadas con la vacuna en niñas y mujeres entre 9 y 45 años de edad.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: *dolor de cabeza*

Común: *Mareos*

Trastornos gastrointestinales:

Común: *Náuseas*

Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético:

Común: *Dolor en extremidades*

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Muy común: *pirexia*

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con el grupo que

contenía adyuvante de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo o el grupo de placebo de solución salina: Muy común: *eritema, dolor, hinchazón*. Común: *prurito y hematoma*.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

Además, broncoespasmo fue reportado muy raramente como una experiencia adversa grave.

Experiencias clínicas adversas relacionadas con la vacuna en niños y hombres entre 9 y 26 años de edad.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: *dolor de cabeza*

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Común: *pirexia*

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con el grupo que contenía adyuvante de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo o el grupo de placebo de solución salina: Muy común: *eritema, dolor, hinchazón*.

La siguiente reacción en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con el grupo de placebo que contenía adyuvante de el hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo : Común: *hematoma*.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

Administración concomitante con otras vacunas

La seguridad de GARDASIL cuando se administró con otras vacunas fue evaluado en estudios clínicos.

La frecuencia de experiencias adversas observadas con la administración concomitante con la vacuna de hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia cuando se administró sólo GARDASIL.

Se ha producido un incremento de hinchazón en el lugar de inyección cuando GARDASIL se administra de forma concomitante con Vacuna antimeningocócica (Serogrupos A, C, Y, y W-135) conjugada polisacárida y toxoide diftérico y toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna adsorbida contra tos ferina acelular (Tdap).

La mayoría de estas experiencias adversas observadas con la administración concomitante con otras vacunas, se reportaron como leves a moderados en intensidad.

Reportes de Post-Comercialización

Las siguientes experiencias adversas han sido reportadas espontáneamente durante el uso post-aprobación de GARDASIL. Debido a que estas experiencias adversas fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar realmente su frecuencia o establecer la relación causal de exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: Celulitis

Desórdenes en el sistema circulatorio y linfático: Trombocitopenia idiopática púrpura, Linfadenopatía

Desórdenes del sistema nervioso: Encefalomiелitis aguda diseminada, vértigo, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope a veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Desórdenes gastrointestinales: náusea, vómito.

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

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/ anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

XIII. SOBREDOSIS

Ha habido informes de administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas. En general, el perfil de eventos adversos reportados con sobredosis fue comparable a las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

XIV. DISPONIBILIDAD

GARDASIL se encuentra disponible en dos presentaciones: un vial y una jeringa prellenada.

Presentaciones disponibles:

Caja con 1 vial de vidrio conteniendo una dosis de 0,5 mL

Caja con 1 jeringa prellenada conteniendo una dosis de 0,5 mL

XV. COMPOSICIÓN

XVa. Ingredientes Activos

GARDASIL es una preparación estéril de administración intramuscular.

Cada dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente:

Proteína L1 VPH Tipo 6, como PSV 20 mcg

Proteína L1 VPH Tipo 11, como PSV 40 mcg

Proteína L1 VPH Tipo 16, como PSV 40 mcg

Proteína L1 VPH Tipo 18, como PSV 20 mcg

PSV: partículas similares a virus producidos en células de levadura: *Saccharomyces cerevisiae* (CANADE 3C-5 cepa 1895) por tecnología recombinante.

XVb. Ingredientes Inactivos

Cada dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente:

Aluminio (en forma de adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 225 mcg

Cloruro de sodio 9,56 mg

L-histidina 0,78 mg

Polisorbato 80 50 mcg

Borato de sodio 35 mcg

Agua para inyección c. s.

El producto no contiene preservante ni antibiótico.

XVI. ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

GARDASIL se debe administrar lo más pronto posible después de sacarlo del refrigerador.

Basado en WPC-V501-I-012021