

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 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<sup>1</sup> Tipo 6<sup>2,3</sup> 20 microgramos

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano<sup>1</sup> Tipo 11<sup>2,3</sup> 40 microgramos

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano<sup>1</sup> Tipo 16<sup>2,3</sup> 40 microgramos

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano<sup>1</sup> Tipo 18<sup>2,3</sup> 20 microgramos

<sup>1</sup> Virus del Papiloma Humano = VPH

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (225 microgramos 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 para la prevención de las lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), cáncer cervical y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionados causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver sección 5.1).

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de Gardasil en mujeres adultas 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. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres (ver sección 5.1).

Gardasil debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### 4.2 Posología y forma de administración

El régimen de vacunación consiste en 3 dosis separadas de 0,5 ml administradas de acuerdo con el siguiente calendario: 0, 2, 6 meses.

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

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

Población pediátrica: Gardasil no está recomendada para su uso en niños/niñas menores de 9 años de

edad debido a la escasez de datos sobre inmunogenicidad, seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

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).

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación de 3 dosis con Gardasil (ver sección 4.4).

#### **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**

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.

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 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.

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.

No hay datos sobre el uso de Gardasil en individuos inmunocomprometidos. Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u 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  $\geq 10$  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.

No se ha estudiado la administración concomitante de Gardasil con otras vacunas diferentes a la vacuna de la hepatitis B (recombinante).

##### *Uso con anticonceptivos hormonales*

En los estudios clínicos, el 57,5% de las mujeres (de 16 a 26 años de edad) que recibieron Gardasil utilizaban anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, 2.832 mujeres (vacuna= 1.396 *versus* placebo = 1.436) informaron de al menos un embarazo. En general, las proporciones de embarazos con un resultado adverso fueron comparables en las mujeres que recibieron Gardasil y en las que recibieron placebo. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días después de la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió Gardasil comparado con 0 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. A la inversa, en embarazos que comenzaron más tarde de los 30 días después de la vacunación, se observaron 20 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió Gardasil comparado con 22 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías observadas fueron consistentes con los que generalmente se observan en embarazos en mujeres de 16 a 26 años de edad.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

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, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

Un total de 995 mujeres en periodo de lactancia 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.

Gardasil puede administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

#### 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

En 5 ensayos clínicos (4 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 (4 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, 6.160 recibieron Gardasil (5.088 mujeres de 9 a 26 años de edad y 1.072 chicos de 9 a 15 años de edad en el momento del reclutamiento) y 4.064 recibieron placebo.

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

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Muy frecuentes: pirexia.

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

Frecuentes: en el lugar de inyección: hematoma, prurito.

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

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Muy raras: broncoespasmo.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Raras: urticaria.

Se notificaron siete casos (0,06%) de urticaria en el grupo de Gardasil y se observaron 17 casos (0,18%) en el grupo placebo que contenía adyuvante.

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad comunicaron cualquier afección médica nueva durante un seguimiento de hasta 4 años. Entre 11.778 individuos que recibieron Gardasil y 9.686 individuos que recibieron placebo, hubo 26 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 19 en el grupo de Gardasil y 7 en el grupo placebo.

*Experiencia post-comercialización*

Se han notificado espontáneamente acontecimientos adversos en la etapa de post-comercialización de Gardasil que no se han enumerado anteriormente.

No es posible estimar su frecuencia ya que estos acontecimientos fueron notificados espontáneamente.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* linfadenopatía.

*Trastornos gastrointestinales:* náuseas, vómitos.

*Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones

anafilácticas/anafilactoides.

*Trastornos del sistema nervioso:* síndrome de Guillain-Barré, mareo, dolor de cabeza, síncope.

#### **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).

##### *Ensayos Clínicos*

La eficacia de Gardasil 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 de 16 a 26 años de edad 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) y CIN de cualquier grado (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3 y AIS relacionados con VPH 16 ó 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente 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. 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.

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 Profiláctica frente a los Tipos de VPH de la Vacuna (VPH 6, 11, 16 ó 18)*

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de 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) de 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 los individuos fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

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

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas a los 2 y 3 años siguientes al reclutamiento en la población por protocolo se presentan en la Tabla 1.

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

**Tabla 1: 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 a los 3 años (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*	
<b>CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18</b>	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	1** 8.492	85 8.462	98,8 (93,3; 100,0)
<b>CIN 3 relacionada con VPH 16/18</b>	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	1** 8.492	51 8.462	98,1 (88,7; 100,0)
<b>AIS relacionado con VPH 16/18</b>	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.492	7 8.462	100 (30,5; 100,0)

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

\*\*Basado en la evidencia virológica, este 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).

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

La eficacia de Gardasil frente a CIN 1 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 95,5% (IC 95%: 89,2; 98,6) en los protocolos combinados a 3 años.

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%: 91,0; 98,5) en los protocolos combinados a 3 años.

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%: 60,2; 100) y del 100% (IC 95%: 41,4; 100) respectivamente en los protocolos combinados a 3 años.

La eficacia de Gardasil frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 98,8% (IC 95%: 95,4; 99,9) en los protocolos combinados a 3 años.

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 (± 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 individuos con evidencia de infección o enfermedad por VPH 6, 11, 16 ó 18 al inicio

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

Eficacia en individuos 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 2.

**Tabla 2: 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** a los 3 años (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*	
<b>CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16 o VPH 18</b>	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	142 9.834	255 9.897	44,3 (31,4; 55,0)
<b>CIN 3 relacionada con VPH 16/18</b>	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	99 9.834	162 9.897	38,9 (21,0; 52,9)
<b>AIS relacionado con VPH 16/18</b>	5 9.831	11 9.896	54,3 (<0; 87,6)	6 9.834	13 9.897	53,9 (<0; 85,6)

\* 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.

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 67,9% (IC 95%: 26,7; 87,5), frente a VaIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 83,3% (IC 95%: 25,0; 98,2) y frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 77,2% (IC 95%: 69,8; 83,0) en los protocolos combinados a 3 años.

En general, el 12% de la población del estudio combinado tuvo un test de Papanicolaou anormal indicativo de CIN en el Día 1. Entre estos individuos 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 los individuos 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 los individuos 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 46,1% (IC 95%: 23,6%; 62,3%) y de verrugas genitales en un 81,9% (IC 95%: 72,4%; 88,6%) después de 3 años de seguimiento.

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 13,5% (IC 95%: 0,1; 25,1) y del 59,6% (IC 95%: 50,1; 67,4), 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, 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 40,1% (IC 95%: 20,7%; 55,0%) después de 3 años de seguimiento. En la población ITT la reducción correspondiente fue del 20% (IC 95%: 9,4; 29,3).

#### 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 3,0 años y 3,6 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 de hasta 4 años (media de 3,6 años) se muestran en la Tabla 3. 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 3: Resultados para CIN 2/3 o AIS en individuos naïve a tipos específicos del VPH<sup>†</sup> (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) <sup>‡</sup>	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(VPH 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 Tipos del VPH no contenidos en la vacuna <sup>  </sup>	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 <sup>†</sup>
VPH 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 <sup>†</sup>

VPH 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 <sup>†</sup>
VPH 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 <sup>†</sup>
VPH 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 <sup>†</sup>
Tipos relacionados con VPH 18 (especies A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
VPH 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 <sup>†</sup>
VPH 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 <sup>†</sup>
VPH 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 <sup>†</sup>
Especies A5 (VPH 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 <sup>†</sup>
Especies A6 (VPH 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 <sup>†</sup>
<sup>†</sup> Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH. <sup>‡</sup> Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31. <sup>§</sup> Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31, 33, 52 y 58. <sup>  </sup> 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.				

### *Immunogenicidad*

#### 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 8.915 mujeres de 18 a 26 años de edad (Gardasil n=4.666; placebo n=4.249) y en 3.400 chicas (Gardasil n=1.471; placebo n=583) y chicos (Gardasil n=1.071; placebo n=275) adolescentes de 9 a 17 años de edad.

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 los epitopos neutralizantes para cada tipo del VPH.

#### Respuestas inmunes a Gardasil

En los ensayos clínicos, en el 99,9%, 99,8%, 99,8% y 99,6% de los individuos que recibieron Gardasil apareció seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados. 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.

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 en los individuos vacunados se mantuvieron más altos durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos de fase III.

#### Eficacia puente de Gardasil de Mujeres Adultas Jóvenes a Adolescentes Jóvenes.

Un ensayo clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de Gardasil en chicos y chicas de 10 a 15 años de edad frente a la de adolescentes y mujeres jóvenes 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 1 mes después de la dosis 3.

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

**Tabla 4: Inmunogenicidad puente entre chicos y chicas de 9 a 15 años de edad y mujeres adultas de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA**

	Chicos de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		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%)	n	GMT (IC 95%)
VPH 6	883	1.038 (975, 1.106)	915	929 (874, 987)	2.631	543 (526, 560)
VPH 11	884	1.387 (1.299, 1.481)	915	1.303 (1.223, 1.388)	2.655	762 (735, 789)
VPH 16	881	6.053 (5.599, 6.543)	913	4.909 (4.548, 5.300)	2.570	2.294 (2.185, 2.408)
VPH 18	886	1.356 (1.253, 1.469)	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 deduce la eficacia de Gardasil en chicas de 9 a 15 años de edad.

La inmunogenicidad y seguridad de Gardasil ha sido demostrada en chicos de 9 a 15 años de edad. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

#### Persistencia

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

#### Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

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

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En vacunas no es necesaria la evaluación de las propiedades farmacocinéticas.

### **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.

## **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 Tipo I) con tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo revestido de FluroTec siliconizado o elastómero de clorobutilo no revestido) y tapón en el extremo (bromobutilo) con dispositivo protector (de seguridad) de la aguja, sin aguja o con una o dos aguja(s) – envase de 1, 10 ó 20 unidades.

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio Tipo I) con tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo revestido de FluroTec siliconizado o elastómero de clorobutilo no revestido) y tapón en el extremo (bromobutilo) sin dispositivo protector (de seguridad) de la aguja, 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 para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y/o 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.

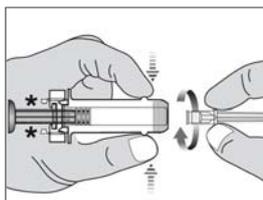
### **Utilización de las jeringas precargadas con dispositivo protector (de seguridad) de la aguja**

El dispositivo protector (de seguridad) de la aguja consiste en un cilindro de plástico (protector de la aguja) que, antes de administrar la dosis, cubre el cuerpo de la jeringa. El dispositivo protector de la aguja cubre la aguja después de la inyección para prevenir daños por pinchazo. Cuando se ha completado la inyección y el émbolo está totalmente bajado, el émbolo empuja los clips de activación. Al liberar el émbolo, el cilindro plástico se desplazará rápidamente y cubrirá la aguja. Si en el envase no hay agujas disponibles, utilice una aguja de hasta 25 mm de longitud que permita que el dispositivo protector de la aguja cubra la aguja completamente.

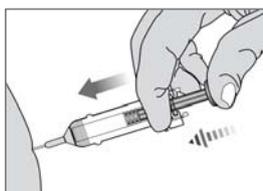
**Advertencia:** Antes de finalizar la inyección, evite el contacto con los clips de activación (indicados

con asteriscos (\*) en la primera ilustración) del dispositivo para prevenir que se cubra prematuramente la aguja con el protector de la aguja.

Nota: Asegúrese de se eliminan de la jeringa las burbujas de aire antes de la inyección. Las etiquetas solo pueden extraerse después de la inyección de la vacuna y cuando el dispositivo de seguridad cubre la aguja.

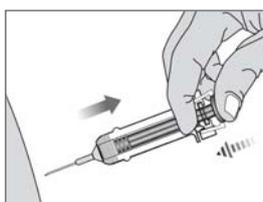


**Agitar bien antes de usar.** Retire el tapón del extremo de la jeringa y el tapón de la aguja. Enrosque la aguja en el cuerpo de la jeringa girándola en el sentido de las agujas del reloj mientras presiona en los 2 puntos de plástico para fijar la aguja de forma segura.

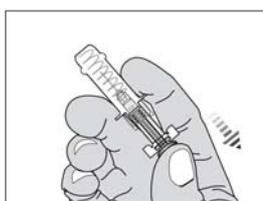


Retire el capuchón de la aguja. Inyecte **la dosis completa** empujando lentamente el émbolo hacia adelante hasta que no se pueda empujar más.

Nota: No deje de ejercer presión sobre el émbolo.



Mientras mantiene la presión sobre el émbolo, retire la jeringa del individuo.



Libere el émbolo lentamente. El dispositivo protector de la aguja se moverá rápidamente para cubrir la aguja.



Para retirar las etiquetas separables, girar el émbolo hasta que sea visible la lengüeta coloreada. Tirar de la lengüeta coloreada mientras se continúa girando el émbolo si es necesario.

### **Utilización de las jeringas precargadas sin dispositivo protector (de seguridad) de la aguja**

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/1/06/357/009  
EU/1/06/357/010  
EU/1/06/357/011  
EU/1/06/357/012  
EU/1/06/357/013  
EU/1/06/357/014  
EU/1/06/357/015  
EU/1/06/357/016  
EU/1/06/357/017  
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**

20 de Septiembre de 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto de 2008

**11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION**

Gardasil 1 jeringa precargada: Con receta ordinaria. Financiada por fondos públicos en el ámbito del SNS: su prescripción y uso se restringirá a lo dispuesto en los calendarios oficiales de vacunación aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS y su dispensación se realizará exclusivamente por los Servicios Farmacéuticos del SNS, para su administración en los centros sanitarios autorizados del mismo. P.V.P. 149,91 Euros P.V.P. IVA 155,91 Euros. Gardasil 10 jeringas precargadas: Con receta ordinaria. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 1.085,91 Euros P.V.P IVA. 1.129,35

Con formato: Español  
(España - alfab. internacional)

Con formato: Español  
(España - alfab. internacional)