



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE ADSORBIDA CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (TIPOS 6, 11, 16, 18)
GARDASIL SUSPENSION INYECTABLE. P.B.1126
GARDASIL SUSPENSION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA P.B.1127

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra el virus del papiloma. Virus del papiloma (tipos humanos 6, 11, 16, 18).

Código ATC: J07BM01.

3.1. Farmacodinamia

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 y el 75 - 80% de cánceres anales; 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 y del 80% de neoplasias anales intraepiteliales (AIN 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.

3.2. Farmacocinética

No procede.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica 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 espermatozoides y motilidad del espermatozoides y no se produjeron cambios macroscópicos o histomorfológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

4. INDICACIONES

Inmunización activa para la prevención de la infección por el virus de papiloma humano (VPH) en niñas a partir de 9 años y mujeres adultas hasta los 45 años causada por los serotipos 6, 11, 16 y 18, los cuales están asociados a verrugas, lesiones displásicas genitales y cáncer de cuello uterino.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Se debe administrar intramuscularmente una pauta de 3 dosis de 0,5 mL cada una, separadas de acuerdo con el siguiente esquema:

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 estima que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

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

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

Gardasil no debe ser inyectada por vía intravascular.

No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estas formas de administración no están recomendadas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Celulitis en el lugar de inyección*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Encefalomielitis aguda diseminada*, mareos*, síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas.

Frecuencia no conocida: Vómitos*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor en extremidades.

Frecuencia 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.

Frecuencia no conocida: Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*.

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

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones con otros medicamentos

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 esta vacuna (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.

Esta vacuna 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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-VPV 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 esta vacuna.

No se ha estudiado la administración concomitante de esta vacuna 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 esta vacuna utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a esta vacuna.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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, esta vacunación no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

Esta vacuna 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. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual. Esta vacuna está indicada únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente, esta vacuna no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, lesiones displásicas de alto grado cervicales, vulvares y



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

vaginales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH preexistentes.

Esta vacuna 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.

Cuando se utilice esta vacuna 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 esta vacuna 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 han evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético 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.

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

La decisión de 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 febrícula en sí y las infecciones respiratorias superiores leves generalmente no son contraindicaciones para vacunación.

8.2. Embarazo

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas.

La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

8.4. Fertilidad

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

8.5. 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de esta vacuna no deben recibir más dosis de la misma.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2020