

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBSECTOR REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
27 ENE 2011	
N° Ref	MT 231856/10
N° Registro	B-1970/07
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

~~GARDASIL se recomienda para niñas y mujeres de 9 a 45 años.~~

* En uso de licencia de Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey, E.U.A.
Copyright © 2010

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 periodo de 1 año. Si fuera necesario un programa de vacunación alterno, 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.

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.

~~Después de alguna vacunación, se puede producir síncope (desmayo), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, se ha asociado algunas veces con desmayo 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 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Inyectar 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 verrugas genitales activas; cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal; NIC, NIV, o NIVa.

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. El síncope, se ha asociado algunas veces con desmayo después de la vacunación con GARDASIL. Sin embargo los que son vacunados deben ser observados cuidadosamente por aproximadamente 15 minutos

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS O ALIMENTOS).

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con hemofilia, trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia 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. ~~Gardasil indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra VPH tipos 6, 11, 16, y 18 en ratas preñadas después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los 4 tipos de VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.~~

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. ~~Tales regímenes no convencionales de las 3 dosis anti VPH 6, anti VPH 11, anti VPH 16 y anti VPH 18 dieron como resultado respuestas que fueron comparables a los observados en mujeres que recibieron un régimen de vacunación estándar de 0, 2 y 6 meses (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Durante las pruebas clínicas, 3.819.620 mujeres (vacuna N = 1.894.796 vs. Placebo N = 1.925.824) 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 223.63% (446.23/1973842) en sujetos quienes recibieron GARDASIL y 234.1% (46038/1994829) 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 4035 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL comparado con 3329 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.

~~Por lo tanto, no hay pruebas que sugieran que la administración de GARDASIL afecta negativamente los resultados de fertilidad, embarazo, o infantil.~~

VII. MADRES EN PERIODO 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 1.1332 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**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 diftérica y adsorbida con la vacuna tos ferina acelular)

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% a 57.5% 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 esteroides

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años de edad) el 1,7% (n = 158), el 0,6% (n = 56), y 1,0% (n = 89) de los individuos utilizan inhaladores, tópicos, o inmunosupresores parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), un 1,4% (n = 27) usaron corticosteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (de

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~16 a 26 años de edad), un 1.0% (n = 21) usaron corticosteroides para uso sistémico. Los corticosteroides para todos los individuos se les administraron cerca del momento de la administración de una dosis de GARDASIL.~~

~~Estos medicamentos no parecen afectar a la respuesta inmune a GARDASIL. Muy pocos individuos en los estudios clínicos tomaban esteroides, y la cantidad de inmunosupresión se presume, ha sido baja.~~

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.

En ~~76~~ estudios clínicos (~~65~~ 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 (0.23%) descontinuaron debido a eventos adversos relacionados con la vacuna. En ~~todos los estudios clínicos 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 ~~100882-688~~ individuos (6.996 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y ~~3092~~ niños y hombres entre 9 y 26 años de edad al momento del enrolamiento) quienes recibieron GARDASIL y ~~79955692~~ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 comparado con cualquiera de los hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que contenía adyuvante 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 notificado 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 comparado con cualquiera de los hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que contenía adyuvante 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 comparado con el hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que contenía adyuvante que contenía el grupo placebo: Común: *hematoma*.

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

Administración concomitante con otras vacunas

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 conjugada antimeningocócica polisacárida (Serogrupos A, C, Y, y W-135) y toxoide diftérico y Vacuna toxoide tetánica, toxoide diftérica y adsorbida con la vacuna tos ferina acelular.

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.

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

Desórdenes del sistema nervioso: Encefalomielitis aguda diseminada, vértigo, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope a veces acompañada 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

Han 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 L1VPH Tipo 6, como PSV	20 mcg
Proteína L1VPH 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 DNA recombinante.

XVa. 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

El producto no contiene preservante ni antibiótico.

XVI. ALMACENAMIENTO

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

~~GARDASIL puede estar fuera de refrigeración (a temperaturas iguales o por debajo de 25 °C), durante un tiempo total de no más de 72 horas.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

