FICHA TÉCNICA
GARDASIL

1. Denominación distintiva
GARDASIL

2. Denominación genérica
Vacuna recombinante tetravalente contra el virus de papiloma humano

3. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada dosis de 0.5 mL contiene:
Vacuna tetravalente de partículas parecidas a virus contra el virus del papiloma humano de los siguientes tipos:

Proteína L1 Tipo 6	20 µg
Proteína L1 Tipo 11	40 µg
Proteína L1 Tipo 16	40 µg
Proteína L1 Tipo 18	20 µg
Vehículo cbp	0.5 mL

4. Forma farmacéutica
Suspensión

5. Datos clínicos
5.1 Indicaciones terapéuticas
GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención del cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal; de las lesiones precancerosas o displásicas; de las verrugas genitales; y de la infección causados por el virus del papiloma humano (VPH).

GARDASIL está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal causados por el VPH tipos 16 y 18
- Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por el VPH tipos 6 y 11

Y para las infecciones y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, y 18:
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervicouterino in situ (AIS, por sus siglas en inglés)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grados 2 y 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3

GARDASIL también proporciona protección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad en contra de la NIC

(grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58.

GARDASIL está indicado en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por el VPH de los tipos incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16 y 18
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las siguientes lesiones displásicas o precancerosas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18:
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3

5.2 Posología y vía de administración

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular, en forma de tres dosis individuales de 0.5 mL, con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida
Segunda dosis: dos meses después de la primera dosis
Tercera dosis: seis meses después de la primera dosis

Debe alentarse a los individuos para que se apeguen al esquema de vacunación de los 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en los estudios clínicos se ha demostrado su eficacia en individuos que recibieron las tres dosis en el transcurso de un año. La segunda dosis debe administrarse cuando menos un mes después de la primera, y la tercera dosis debe administrarse cuando menos tres meses después de la segunda. Las tres dosis deben de administrarse dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en pacientes de 9 a 13 años de edad, GARDASIL puede ser administrado en un esquema de dos dosis (0, 6 meses, ó 0, 12 meses).
El uso de GARDASIL debe ser de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los pacientes que recibieron la 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 debe administrarse por vía intramuscular, en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.
GARDASIL no debe inyectarse intravascularmente. No se han estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica, y por consiguiente estos métodos de administración no se recomiendan.
La jeringa prellenada es para un solo uso, y no debe usarse para más de una persona. En el caso de los frascos ámpula, deben usarse una jeringa y una aguja estériles distintas para cada persona.

La vacuna debe administrarse tal como se presenta; no es necesario diluirla ni reconstituirla. Debe usarse la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agítese bien antes de usarse. Es necesario agitar la vacuna con energía, inmediatamente antes de administrarla, para mantener el estado de suspensión.

Después de agitarlo completamente, GARDASIL es un líquido blanco turbio. Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración, en busca de partículas suspendidas y alteraciones de color. Debe desecharse el producto si contiene partículas o si presenta cambios de color.

Modo de empleo de los frascos ámpula de dosis única

Extraiga la dosis de 0.5 mL de vacuna del frasco ámpula de dosis única con una jeringa y una aguja estériles y libres de conservadores, antisépticos y detergentes Una vez que se haya perforado el tapón del frasco ámpula de dosis única, debe usarse de inmediato la vacuna extraída y desecharse el frasco ámpula.

Modo de empleo de la jeringa prellenada

Inyecte el contenido completo contenido en la jeringa prellenada.

5.3 Contraindicaciones

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

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

5.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Al igual que con cualquier vacuna, la aplicación de GARDASIL puede no brindar protección en todos los individuos vacunados con ella.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cáncer cervical, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por el VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible el tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas raras después de administrar la vacuna.

Puede suceder síncope (pérdida súbita del estado de conciencia) en cualquier momento de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caída, ha ocurrido después de la vacunación con GARDASIL. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación por aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL.

La decisión de administrar la vacuna o posponerla debido a una enfermedad febril presente o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su origen. La febrícula en sí y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no suelen ser contraindicaciones para la vacunación.

Las personas con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u otras causas, pueden tener

una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna debe administrarse con cautela a las personas que padezcan trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que en ellas puede haber una hemorragia después de la inyección intramuscular.

Debe evitarse el embarazo durante el esquema de vacunación con GARDASIL
Empleo en niños y niñas
No se han evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en niños y niñas menores de 9 años de edad.

Empleo en adultos mayores
No se han evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en adultos mayores de 45 años de edad.

Empleo en poblaciones especiales
No se han evaluado a fondo la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de GARDASIL en personas con infección por el VIH.

5.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

Uso concomitante con otras vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse de manera simultánea (en un sitio de inyección distinto) con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante), Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada con Toxoide Diftérico; Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Tetánico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap); Vacuna de Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular,) y Vacuna contra la Poliomielitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido).

Uso concomitante con medicamentos comunes
En los estudios clínicos en niñas y mujeres (9 a 26 años de edad), 11.9%, 9.5%, 6.9% y 4.3% de los participantes usaron analgésicos, anti-inflamatorios, antibióticos y preparados 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 las participantes utilizaron analgésicos, fármacos anti-inflamatorios, antibióticos, y vitaminas, respectivamente. Recíprocamente en un estudio clínico en niños y hombres (24 a 45 años de edad), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los participantes utilizaron analgésicos, fármacos antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos y vitaminas, respectivamente. El empleo de tales medicamentos no influyó en la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.

Uso concomitante con anticonceptivos hormonales
En los estudios clínicos, 50.2% de las mujeres (entre 16 y 45 años de edad) que recibieron GARDASIL empleaban anticonceptivos hormonales. El empleo de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a GARDASIL.

Uso concomitante con esteroides

En los estudios clínicos en niñas y mujeres (16 a 26 años de edad), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56) y 1.0% (n = 89) de las participantes usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (24 a 45 años de edad), 1.4% (n = 27) utilizaron corticoesteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (16 a 26 años de edad), 1.0% (n = 21) utilizaron corticoesteroides para uso sistémico. Los corticoesteroides para todos los participantes fueron administrados cerca del momento de administración de una dosis de GARDASIL. Estos medicamentos no parecieron afectar la respuesta inmune a GARDASIL. Muy pocos participantes en los estudios clínicos tomaban esteroides, y se piensa que el grado de inmunosupresión causado por estos fue leve.

Uso concomitante con inmunosupresores sistémicos

No hay información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes y GARDASIL. Las personas que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticoesteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes o citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa.

5.6 Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental

Se ha reportado la administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de reacciones adversas reportadas con la sobredosis fue comparable al de las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

5.7 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

<u>Embarazo</u>

Estudios en Ratas Hembras

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto dañino, directo o indirecto, con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo posnatal. GARDASIL indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en ratas gestantes después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los cuatro tipos se transfirieron a las crías durante la gestación y, posiblemente, la lactancia.

Estudios Clínicos en Humanos

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en los seres humanos, debe evitarse el embarazo durante el periodo de vacunación con GARDASIL.

En los estudios clínicos, las participantes se sometieron a una prueba de embarazo en orina antes de administrarles cada dosis de GARDASIL. A las mujeres en quienes se diagnosticó un embarazo antes completar el esquema de tres dosis de GARDASIL se les indicó que pospusieran la conclusión del esquema de vacunación hasta después del embarazo. Tales esquemas no convencionales generaron una respuesta de anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, después de la tercera dosis, comparable con las

observadas en mujeres que recibieron un esquema de vacunación convencional a los 0, 2 y 6 meses.

Durante los estudios clínicos, 3,819 mujeres (N = 1,894 con vacuna vs. N = 1,925 con placebo) reportaron cuando menos un embarazo. Las proporciones globales de embarazos con desenlace desfavorable definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas, excluídas del número total de desenlaces de embarazos para los cuales se conoció el desenlace (y excluyendo las terminaciones electivas), fueron 22.6% (446/1,973) en las participantes que recibieron GARDASIL y 23.1% (460/1,994) en las participantes que recibieron placebo.

Se realizaron sub-análisis ulteriores para evaluar los embarazos cuyo inicio se calculó en los 30 días siguientes o más de 30 días después de la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Entre los embarazos cuyo inicio se calculó en los 30 días siguientes a la vacunación, se observaron cinco casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con 1 caso de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. A la inversa, entre los embarazos cuyo inicio se calculó más de 30 días después de la vacunación, se observaron 40 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con 33 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió placebo. El tipo de anomalías observadas concordó con las que se observan por lo general en los embarazos de mujeres entre16 a 45 años de edad, independientemente de la fecha de inicio del embarazo con respecto a la vacunación.

Por lo tanto, no hay evidencia que sugiera que la administración de GARDASIL influye negativamente sobre la fertilidad o el desenlace del embarazo o de los recién nacidos.

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

Madres lactantes

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos que induce se excretan en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe de tener precaución cuando se aplique GARDASIL a una mujer que este amamantando.

En los estudios con GARDASIL no se ha encontrado una contraindicación de su uso en la lactancia.
GARDASIL puede ser administrada a mujeres lactando.

GARDASIL o placebo fueron administrados a un total de 1,133 mujeres que amamantaron en cualquier momento durante los estudios clínicos Fase III. En dichos estudios, la frecuencia de reacciones adversas en las madres y los lactantes fue comparable entre los distintos grupos de vacunación. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres lactantes y las mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se reporta información
Reacciones secundarias y adversas

Estudios Clínicos
En 7 estudios clínicos (6 de ellos controlados con placebo), se administró a los participantes GARDASIL o placebo el día de su ingreso y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable cuando se le comparó con el placebo (ya fuese que este contuviera aluminio o no). Pocos participantes (0.2%) abandonaron los estudios por reacciones adversas. En todos los estudios clínicos salvo uno, la seguridad se evaluó mediante monitoreo apoyado en una bitácora o "libreta de calificaciones" durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los participantes a quienes se monitoreó con el uso de la bitácora fueron 10,088 que recibieron GARDASIL (6,995 niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad y 3,093 niños y hombres de 9 a 26 años de edad al momento del ingreso) y 7,995 que recibieron placebo.

En quienes recibieron GARDASIL, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna, con una frecuencia de cuando menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que en quienes recibieron placebo y se encuentran listadas de acuerdo a la frecuencia y órgano o sistema relacionado.

Las clasificaciones de frecuencia son las siguientes:
Muy comunes (≥1/10); Comunes (≥1/100, <1/10); Poco comunes (≥1/1,000, <1/100); Raras (≥1/10,000, <1/1,000); Muy raras (<1/10,000)

Reacciones adversas relacionadas con la vacunación en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad

Trastornos del sistema nervioso
Muy comunes: cefalea
Comunes: mareo

Trastornos gastrointestinales
Comunes: náusea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Comunes: dolor en la extremidad

Trastornos generales y del sitio de administración
Muy comunes: pirexia

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección se presentaron con una incidencia mayor en el grupo que recibió GARDASIL comparado con los grupos de adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o con el grupo que recibió solución salina como placebo: Muy comunes: eritema, dolor, e hinchazón. Comunes: prurito y hematoma.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de intensidad leve a moderada.

Además, se reportó broncoespasmo muy rara vez, como una reacción adversa grave.

Reacciones adversas relacionadas con la vacunación en niños y hombres de 9 a 26 años de edad

Trastornos del sistema nervioso
Comunes: cefalea

Trastornos generales y del sitio de administración
Comunes: pirexia

Las siguientes reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL comparado con aquellos del grupo que contenía adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o placebo de solución salina: Muy comunes: eritema, dolor e hinchazón.

Las siguientes reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL comparado con aquellos del grupo que contenía adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o placebo de solución salina: Comunes: hematoma.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas.

Administración concomitante con otras vacunas
La seguridad de GARDASIL administrada simultáneamente con otras vacunas fue evaluada en estudios clínicos.

La frecuencia de las reacciones adversas observadas con la administración simultánea con la vacuna de hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia observada cuando GARDASIL se administró sola.

Hubo un aumento de cefalea e inflamación en el sitio de inyección, cuando se administró GARDASIL simultáneamente con la Vacuna de Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular) y Poliomielitis (inactivada) (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido).

Hubo un incremento en la inflamación en el sitio de inyección, cuando se administró GARDASIL simultáneamente con la Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada con Toxoide Diftérico y Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap).

La mayoría de estas experiencias adversas observadas con la administración concomitante con otras vacunas se reportaron en intensidad de leve a moderada.

Reportes post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado de manera espontánea después de la aprobación de uso de GARDASIL. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: celulitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatia

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis diseminada aguda, mareo, síndromede Guillain-Barré, cefalea, síncope algunas veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: náusea, vómito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y del sitio de administración: astenia, escalofrío, fatiga, malestar.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

6. Propiedades farmacológicas

6.1 Propiedades farmacodinámicas

GARDASIL contiene partículas parecidas a virus (PPV) de L1, las cuales son proteínas que semejan los viriones naturales. Dado que las partículas parecidas a virus no contienen ADN viral, no pueden infectar a las células ni reproducirse.

En los estudios preclínicos, la inducción de anticuerpos contra el papilomavirus con las vacunas de PPV de L1 confirió protección contra la infección. La administración del suero de los animales vacunados a animales no vacunados logró transferir la protección contra el VPH a los segundos. Estos datos sugieren que la eficacia de las vacunas de PPV de L1 está mediada por la aparición de una respuesta inmune humoral.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

Análisis específicos de tipo con estándares específicos de tipo fueron utilizados para evaluar la inmunogenicidad contra cada tipo de VPH de la vacuna. Estos Inmunoensayos multiples competitivos Luminex midieron anticuerpos contra epítopes neutralizantes para cada tipo de VPH, en lugar de los anticuerpos totales dirigidos contra las partículas parecidas al virus de la vacuna. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otros análisis carecen de significado.

Se demostró que los análisis empleados para medir la respuesta inmune a GARDASIL se correlacionaron con la capacidad para neutralizar los viriones vivos de VPH.

Debido a la muy alta eficacia de GARDASIL en los estudios clínicos, no ha sido posible establecer los niveles mínimos de anticuerpos anti-VPH 6, anti- VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 que protegen contra la enfermedad clínica por VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 23,951 mujeres y niñas de 9 a 45 años de edad (GARDASIL, N = 12,634; placebo, N = 11,317) y en 5,417 niños y hombres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL, N = 3,109; placebo, N = 2,308).

Los análisis primarios de inmunogenicidad se llevaron a cabo en una población de inmunogenicidad con apego al protocolo (PPI). Esta población consistió en individuos que eran seronegativos y tenían una reacción de cadena de polimerasa (PCR) negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH a su ingreso, que mantuvieron una PCR negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH hasta un mes después de la tercera dosis (Mes 7), que recibieron las tres dosis de vacuna y que no se desviaron del protocolo del estudio de alguna manera que pudiera interferir con los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad fue medida por (1) el porcentaje de participantes que fueron seropositivos para anticuerpos contra los tipos relevantes de la vacuna de VPH, y (2) los Títulos Geométricos Promedio (TGP).

Respuesta Inmune a GARDASIL en el Mes 7 en Niñas y Mujeres de 9 a 45 Años de Edad (Tiempo Aproximado al Pico Máximo de Inmunogenicidad)

En la población PPI de 9 a 45 años de edad, la seropositividad en el Mes 7 fluctuó de 96.4% a 99% a través de los 4 tipos de la vacuna y a través de las poblaciones definidas por rango de edad. Los TGPs anticuerpos anti-VPH para todos los tipos disminuyeron con la edad. Este hallazgo era de esperarse, ya que las respuestas inmunes a las vacunas generalmente disminuyen con la edad de la vacunación. La eficacia de GARDASIL permaneció alta a pesar de la disminución observada en los TGPs anti-VPH relacionados con la edad.

Respuesta Inmune a GARDASIL en el mes 7 en Niños y Hombres de 9 a 26 Años de Edad (Tiempo Aproximado al Pico Máximo de Inmunogenicidad)

En la población PPI de 9 a 26 años de edad, la seropositividad en el Mes 7 fluctuó de 97.4% a 99.9% a través de los 4 tipos de la vacuna y a través de las poblaciones definidas por rango de edad. Los TGPs de anticuerpos anti-VPHpara todos los tipos disminuyeron con la edad. Este hallazgo era de esperarse, ya que las respuestas inmunes a las vacunas generalmente disminuyen con la edad de la vacunación. La eficacia de GARDASIL permaneció alta a pesar de la disminución observada en los TGPs anti-VPH relacionados con la edad.

Comparación de la eficacia de GARDASIL en los adultos y en los adolescentes

Un estudio clínico comparó las respuestas contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18 en mujeres adolescentes de 10 a 15 años de edad con las respuestas en niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad. Entre las niñas y mujeres que recibieron GARDASIL, 99.1% a 100% se volvieron seropositivas contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18, respectivamente, un mes después de la tercera dosis. Las respuestas anti-VPH, en mujeres adolescentes de 10 a 15 años de edad, fueron significativamente superiores a las observadas en las niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad.

Se observaron resultados similares en una comparación de las respuestas anti-VPH un mes después de la tercera dosis en mujeres adolescentes de 9 a 15 años de edad con las respuestas anti-VPH en niñas y

mujeres de 16 a 26 años de edad, en la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad de GARDASIL.

Las respuestas (TGPs) contra el VPH 6, VPH 11, VPH 16, y VPH 18 fueron comparadas entre varones adolescentes de 9 a 15 años de edad y niños y hombres de 16 a 26 años de edad. Entre los participantes que recibieron GARDASIL, 97.4% a 99.9% se volvieron seropositivos contra el VPH 6, VPH 11, VPH 16, y VPH 18 un mes después de la tercera dosis. Las respuestas anti-VPH en varones adolescentes de 9 a 15 años de edad fueron significativamente superiores a aquellas observadas en los niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

Con base en estas comparaciones de la inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en adolescentes de 9 a 15 años de edad es comparable con la eficacia de GARDASIL observada en los estudios de Fase III en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. Adicionalmente la eficacia de GARDASIL en adolescentes de 9 a 15 años de edad es comparable a la eficacia de GARDASIL observada en los estudios en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, que incluyó niñas y niños de 9 a 15 años de edad vacunados con GARDASIL en el estudio base y seguidos en la extensión, no se observaron de enfermedades por VPH (NIC de cualquier grado y / o verrugas genitales relacionadas con VPH tipos 6/11/16/18) después de un seguimiento mediano de aproximadamente 6.9 y 6.5 años, respectivamente. En este estudio de extensión, las niñas y los niños serán seguidos hasta por 10 años.

Persistencia de la Respuesta Inmune a GARDASIL

La duración de la inmunidad siguiendo un esquema completo de inmunización con GARDASIL no se ha establecido.

En el Protocolo 007, se observaron picos de los Títulos Geométricos Promedio (TGP) anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el Mes 7. Los TGP disminuyeron hasta el mes 24 y después se estabilizaron generalmente hasta por lo menos el mes 60 (véase la Figura 1).

Un subgrupo de los individuos incluidos en los estudios de Fase III, fue seguido por un período de largo plazo para la seguridad, inmunogenicidad y eficacia. La IgG total por inmunoensayo Luminex (IgG LIA) fue utilizada para evaluar la persistencia de la respuesta inmune, además de cLIA.

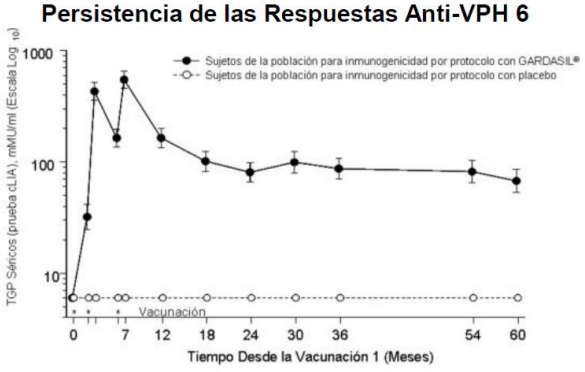
En todas las poblaciones (mujeres de 9-45 años, hombres de 9-26 años), se observaron picos TGP/cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el Mes 7. Posteriormente, los GMTs declinan en los meses 24 - 48 y luego por lo general se estabilizan. La duración exacta de la inmunidad después de una serie de 3 dosis se está estudiando actualmente.

Las niñas y niños de 9-15 años de edad vacunados en el estudio base Protocolo 018 con GARDASIL serán seguidos en un estudio de extensión para evaluar persistencia de la inmunidad hasta por 10 años. Dependiendo del tipo de VPH, 64-97% y 89-100% de los sujetos fueron seropositivos por cLIA e IgG LIA respectivamente, 8 años después de la vacunación.

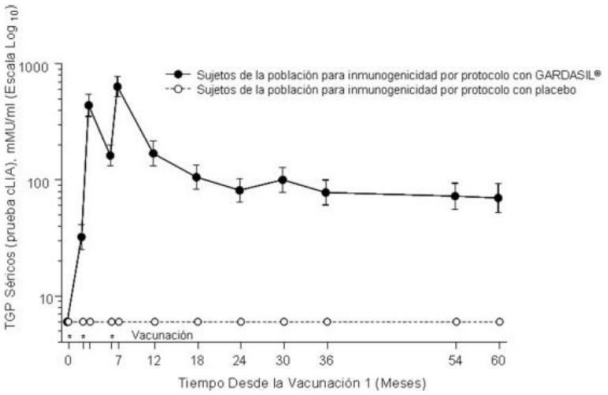
Figura 1

Persistencia de las Respuestas Anti-VPH Después de Aplicar un Esquema de 3-dosis de GARDASIL

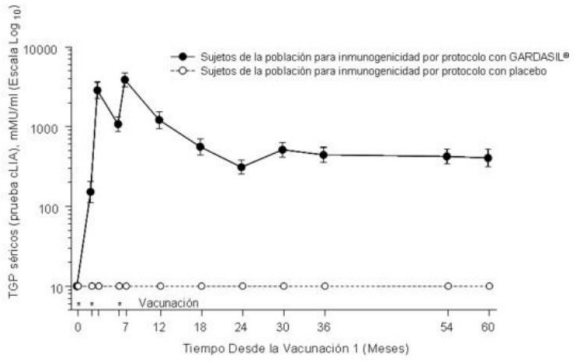
Persistencia de las Respuestas Anti-VPH 6



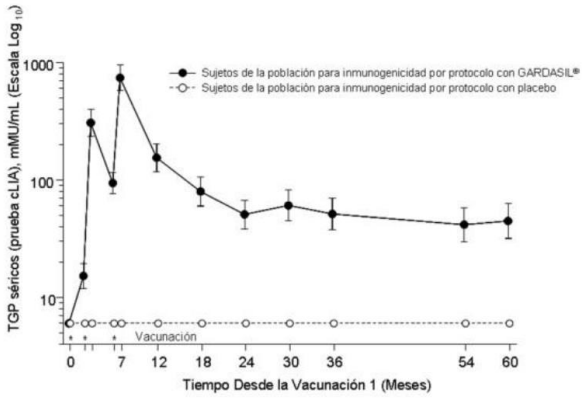
Persistencia de las Respuestas Anti-VPH 11



Persistencia de las Respuestas Anti-VPH 16



Persistencia de las Respuestas Anti-VPH 18



Las mujeres vacunadas con GARDASIL a los 16-23 años de edad en el estudio base FUTURE II serán seguidas en un estudio de extensión hasta por 14 años. Nueve años después de la vacunación, 94%, 96%, 99% y 60% eran seropositivas para anti-VPH 6, anti-HVPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en cLIA respectivamente, y el 98%, 96%, 100% y 91% fueron seropositivas respectivamente conanti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA.

Las mujeres vacunadas con GARDASIL a los 24-45 años de edad en el estudio base FUTURE III serán seguidas en un estudio de extensión hasta por 10 años. Seis años después de la vacunación, 89%, 92%, 97% y 45% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en los cLIA respectivamente, y 88%, 84%, 100% y 82% eran seropositivas anti-VPH6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

Hombres vacunadas con GARDASIL a los 16-26 años de edad en el estudio base Protocolo 020 serán seguidos en un estudio de extensión hasta por 10 años. Seis años después de la vacunación, eran seropositivos 84%, 87%, 97% y 48%, anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en los cLIA, respectivamente y 89%,

86%, 100% y 82% eran anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos respectivamente en el IgG LIA.

En estos estudios de seguimiento a más largo plazo en mujeres de 16 a 45 años y hombres de 16 a 26 años, los individuos que al final del estudio eran seronegativos para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, siguieron estando protegidos contra la enfermedad clínica después de un seguimiento de 9 años para las mujeres de 16 - 23 años de edad, 6 años para las mujeres de 24-45 años de edad, y 6 años para los hombres de 16-26 años de edad.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La evidencia de respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes de VPH antes de la vacunación.

En un estudio realizado para evaluar la capacidad de inducir memoria inmune, los individuos que recibieron una serie primaria de 3 dosis de vacuna recibieron una dosis de reto de GARDASIL, 5 años después del comienzo de la vacunación. Estos individuos mostraron una respuesta anamnésica rápida y potente que superó los TGP anti-VPH observados 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). Los TGP una semana después de la dosis de reto fueron 0.9, 2.2, 1.2 y 1.4 veces más altos que los TGP Post-dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Los TGP un mes después de la dosis de reto fueron 1.3, 4.2, 1.5 y 1.7 veces más altos que los TGP Pos-dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Una semana después de la dosis de reto, 87.2%, 94.9%, 86.4% y 95.2% de los individuos tenían TGP anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 más altos que aquellos detectados en el Mes 60.

Además, un sub-grupo de individuos que recibió una serie primaria de 3 dosis de la vacuna se convirtió nominalmente en anti-VPH 18 seronegativos para el Mes 60. Aunque estos individuos eran nominalmente anti-VPH 18 seronegativos, no se detectaron casos de enfermedad relacionada con el VPH tipo 18 entre estos individuos. Ellos también mostraron memoria inmune; cuando a estos sujetos se les dio una dosis de reto de GARDASIL (al Mes 60), 93% y 97% se volvieron anti-VPH 18 seropositivos a la semana 1 y en el mes 1 post reto, respectivamente; 73% tuvieron niveles de anti-VPH18 al mes 1 posterior a la dosis de reto que fueron más elevados que los niveles anti-VPH 18 al Mes 7 (1 mes un después de la dosis 3).

Flexibilidad del esquema

Todos los participantes evaluados en las poblaciones PPE de los estudios de Fases II y III recibieron el esquema de tres dosis de GARDASIL en el transcurso de un año, independientemente del intervalo entre las dosis. Un análisis de la información de la respuesta inmune sugiere que la flexibilidad de ±1 mes para la segunda dosis (es decir, del mes 1 al mes 3 en el esquema de vacunación) y la flexibilidad de ±2 meses para la tercera dosis (es decir, del mes 4 al mes 8 en el esquema de vacunación) no influye sustancialmente en las respuestas inmunes a GARDASIL.

Respuesta Inmune a GARDASIL utilizando un esquema de dos dosis

En un estudio se demostró que, en el mes 7, la respuesta inmune en niñas entre 9-13 años de edad (n=259) que recibieron 2 dosis de GARDASIL® (a los 0, 6 meses) no fue inferior a la respuesta inmune en mujeres entre 16-26 años de edad (n=310) que recibieron 3 dosis de GARDASIL® (a los 0, 2, 6 meses). No se ha establecido la duración de la protección del esquema de dos dosis de GARDASIL.

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

GARDASIL administrado a ratas hembra en una dosis de 120 mcg de proteína total, lo cual corresponde aproximadamente a un múltiplo de 300 veces la dosis proyectada para seres humanos, no tuvo efectos sobre el desempeño reproductivo, la fertilidad o la supervivencia embrionaria/fetal.

GARDASIL administrado a ratas macho en una dosis de 120 mcg de proteína total, lo cual corresponde aproximadamente a un múltiplo de 200 veces la dosis proyectada para seres humanos, no mostró efectos en el desempeño reproductivo incluyendo fertilidad, conteo de esperma, y motilidad de esperma, y no hubo cambios histo-morfológicos o totales relacionados con la vacuna en las pruebas y sin efectos en las pruebas consideradas.

7. Datos farmacéuticos.

7.1 Lista de aditivos

Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo, cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato de sodio, agua para la fabricación de inyectables

7.2 Incompatibilidades

N/A

7.3 Plazo de caducidad

36 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

7.4 Condiciones de conservación y almacenaje

Consérvese en refrigeración entre 2 y 8 °C. No se congele.
Protéjase de la luz.
GARDASIL debe administrarse tan pronto como sea posible después de sacarse de refrigeración.
GARDASIL puede estar sin refrigeración (a temperatura de o por debajo de 25°C) durante no más de 72 horas.

7.5 Presentaciones

Caja con 1, 10, 20 frascos ámpula que contiene una dosis de 0.5 mL. Instructivo anexo.
Caja con 1 o 10 jeringas prellenadas que contiene una dosis de 0.5 mL. Instructivo anexo.

7.6 Leyendas de advertencia y precautorias

Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

8. Razón social y domicilio del titular del registro

Schering-Plough, S.A. de C.V. Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Xochimilco, Ciudad de México, México.

9. Razón social y domicilio del fabricante del medicamento
Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA.

10. Razón social y domicilio del acondicionador
Envase primario y secundario en frasco ámpula y sitio de envase primario de la jeringa prellenada
Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA.

Envase secunario en frasco ámpula y jeringa prellenada
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos.

11. Razón social y domicilio del distribuidor
Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.
Carretera México- Querétaro Km 34.5, Nave 6, interior 13, Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.

12. Número de registro
148M2006 SSA

13. Fecha de vigencia
19 de enero del 2021

14. Fecha de la última actualización.
16 de enero del 2019

14.1 Número de trámite asociado a dicha actualización.
183300CI050633