

CIRCULAR 2/2009

**de la Dirección General de
Salud Pública**

SOBRE

VACUNACIÓN

FRENTE AL

VIRUS DEL

PAPILOMA

HUMANO (VPH)

DIRIGIDA A:

- **Directores Gerentes de las Áreas de Salud**
- **Directores de Salud**
- **Directores Asistenciales**
- **Coordinadores de Equipos de Atención Primaria (EAP)**
- **Responsables de vacunación de los EAP**
- **Responsables de Medicina Preventiva en los Hospitales**
- **Profesionales Sanitarios del Sistema Sanitario Público de Extremadura**

JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El papel causal del virus del papiloma humano (VPH) con la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino ha sido firmemente establecido tanto desde el punto de vista epidemiológico como biológico. Asimismo también se ha establecido la presencia de este virus en un elevado porcentaje de los casos de cáncer de vagina y ano y en una fracción de los de vulva, pene y orofaringe.

Se conoce también la responsabilidad de los VPH en patologías tan prevalentes como las verrugas genitales-condilomas y las lesiones escamosas intraepiteliales.

Las vacunas frente al VPH disponibles en la actualidad protegen frente a los tipos 16 y 18 del virus, los cuales son responsables del desarrollo de la mayor parte de los casos de cáncer de cérvix, aunque no de todos. Una de las vacunas también protege frente a los tipos 6 y 11.

Al administrar la vacuna, las personas inmunizadas, quedan protegidas frente a infección por los tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Para lograr una profilaxis eficaz mediante vacunación se asume que las vacunas deberán administrarse antes de la exposición al virus, por lo que para proteger frente al mayor número posible de infecciones y patologías asociadas a este virus, la inmunización debe llevarse a cabo antes del inicio de la actividad sexual, lo cual implica que la población prioritaria para la vacunación son las niñas en edad prepuberal y/o adolescentes jóvenes.

La vacuna frente al VPH es una medida de **PREVENCIÓN PRIMARIA** frente al cáncer de cuello de útero.

Las vacunas frente a este virus son profilácticas, no terapéuticas. Por tanto, los **PROGRAMAS DE CRIBADO** siguen siendo necesarios para ofrecer una prevención secundaria a aquellas mujeres que puedan estar ya afectadas por la infección o puedan infectarse en el futuro por tipos diferentes a los contenidos en la vacuna.

Los programas de cribado de cáncer de cuello de útero basados en la realización de citología combinada con determinación de VPH periódicamente, permiten detectar precozmente lesiones precancerosas reduciendo la aparición de casos de cáncer invasivo. La vacunación ofrece una medida adicional para reducir el riesgo de infección por VPH y por tanto de cáncer de cuello de útero pero **NUNCA** debe reemplazar ni anular la realización de citología como prevención secundaria.

OBJETIVOS

- Vacunar al menos al 80% de las niñas de 14 años.
- Disminuir la incidencia de las enfermedades producidas por el VPH.
- Disminuir el número de complicaciones debido a la infección por el VPH

POBLACIÓN DIANA

Niñas de 14 años. (Niñas nacidas desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 1995)

ORGANIZACIÓN

Ejecución

Desde la Dirección General de Salud Pública (DGSP) se enviará a las Direcciones de Salud una relación de los centros educativos (públicos, concertados y privados) de su área de salud indicando el número de niñas de 14 años que hay en cada uno de los centros.

Se enviarán a los Centros Educativos, las autorizaciones necesarias (Anexo I) para que se las entreguen a las alumnas que hayan nacido entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1995, para que sean firmadas por los padres o tutores. Una vez firmadas las entregarán en el colegio.

A las Direcciones de Salud no se van a enviar listados nominales. Será el propio colegio el cual tras recibir las autorizaciones firmadas, comunicará a la Dirección de Salud el número de niñas de 14 años de su centro que se van a vacunar, y elaborará un listado con el nombre de estas niñas y la fecha de nacimiento. (Este listado se les entregará a los sanitarios que vayan a administrar la vacuna)

Las Direcciones de Salud se pondrán en contacto con los Centros de Salud, comunicándoles el número de niñas que se van a vacunar en cada uno de los centros educativos de su zona de salud.

La distribución de las vacunas frente al VPH se realizará, como ocurre con el resto de vacunas, a las Direcciones de Salud o puntos de entrega de vacunas del Área de Salud, desde las cuales se repartirán a los Centros de Salud.

El número de dosis que se enviará a cada Área de Salud estará en función del número de niñas de 14 años de la misma. Se distribuirán durante la 2ª quincena de octubre.

La 1ª dosis se administrará entre el 1 y el 30 de noviembre

La administración se realizará en los centros educativos de nuestra Comunidad Autónoma, lo que permitirá alcanzar unas coberturas más altas.

Las entidades privadas estarán afectadas, en todos los términos contemplados, de igual forma que las entidades que componen el Sistema Sanitario Público de Extremadura.

Si se detectaran reacciones adversas se deberá cumplimentar la notificación en la tarjeta amarilla según el procedimiento habitual realizado para notificación de reacciones adversas de los medicamentos (enviándola a Farmacovigilancia, en la Subdirección de Epidemiología de la DGSP).

Registro

La administración de esta vacuna debe quedar registrada en los medios habituales de registro de vacunas.

Composición y conservación de las vacunas

Las vacunas se almacenarán y distribuirán a una temperatura de entre 2 y 8 grados centígrados.

Posología

Tres dosis de 0,5 mililitros. Pauta: 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 tres meses después de la segunda dosis. En cualquier caso, las tres dosis deben ser administradas dentro del periodo de un año.

Forma de administración

Vía de administración intramuscular.

Región deltoidea o en zona anterolateral superior del muslo.

No administración intravascular, intradérmica ni subcutánea.

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.

Precauciones

Precaución en trastornos en personas con trombocitopenia o con trastornos de coagulación.

Embarazo

Según ficha técnica, de las dos vacunas disponibles frente al VPH, los datos son insuficientes para recomendar esta vacuna durante el embarazo, por tanto la vacunación debe posponerse hasta después del término del embarazo.

EVALUACIÓN

Cobertura de inmunización frente al VPH en niñas de 14 años

Nº de niñas de 14 años vacunadas frente al VPH

Población de niñas de 14 años

Efectos adversos

Nº de vacunadas con efectos adversos frente a la vacuna de VPH

Nº de inmunizadas con dicha vacuna

Mérida, a 5 de octubre de 2009

LA CONSEJERA DE SANIDAD Y DEPENDENCIA

Fdo.: María Jesús Mejuto Carril

ANEXO I

Estimado señor o señora:

Un año más desde el Servicio Extremeño de Salud procederemos a la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH). Como ya sabe usted, es un virus productor de distintas enfermedades, entre ellas causa el cáncer de cuello uterino en las mujeres.

Este curso 2009-2010 se va a administrar la vacuna a las niñas nacidas entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 1995.

La administración se seguirá realizando en los centros educativos de nuestra Comunidad Autónoma con el fin de mantener las altas coberturas alcanzadas el año anterior.

La vacunación consiste en 3 dosis. Es importante recibir las tres dosis para asegurar una correcta inmunización.

Con el fin de poder administrar en el centro educativo las dosis de vacuna a su hija, ruego que rellene, firme y entregue en el centro escolar la siguiente autorización antes del día 26 de octubre. Además el día que el Equipo Sanitario acuda a administrar la vacuna, debe de llevar al centro educativo su tarjeta de vacunaciones donde se le registrará la nueva vacuna.

.....(cortar por la línea de puntos).....

CONSENTIMIENTO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNACIÓN EN CENTROS ESCOLARES A LAS NIÑAS DE 14 AÑOS

Con el fin de poder administrar en el centro escolar las dosis de vacunas que a su hijo/a le corresponden según su edad ruego que rellene, firme y entregue esta hoja, acompañada de la tarjeta de vacunaciones o una fotocopia de la misma, en el colegio de su hijo/a.

D	con	DNI.	
.....			
En calidad de: <input type="checkbox"/>	padre <input type="checkbox"/>	madre <input type="checkbox"/>	tutor
del	niño	/a	
:.....			
AUTORIZO la actualización del estado vacunal SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
MOTIVO de la no autorización de la actualización del estado vacunal:			
.....			
.....			

Firma

Fecha / /

(Continúa al dorso)

.....(cortar por la línea de puntos).....

DATOS DEL ALUMNO / A

Nombre y apellidos

Nombre del Centro Escolar

Fecha de nacimiento: día mes año

Domicilio:

Localidad Teléfono

Nombre y apellidos del padre/madre/tutor

ANTECEDENTES

	SI	NO
¿Tuvo su hijo/a alguna reacción grave en anteriores vacunaciones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Padece alguna enfermedad grave?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Tiene alergia al huevo o a algún medicamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿ Ha tenido convulsiones o pérdidas de conocimiento ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Alguna otra enfermedad ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO II

DIRECCIONES DE INTERÉS

DIRECCIÓN DE SALUD DE BADAJOZ

Hospital Perpetuo Socorro. 7ª planta. C/ Damián Téllez La Fuente
06002 Badajoz
Tfnos: 924215222, 924215223

DIRECCIÓN DE SALUD DE CÁCERES

Av. Alféreces Provisionales 1
10001 Cáceres
Tfnos: 927004253, 927004256.

DIRECCIÓN DE SALUD DE CORIA

Avda de Extremadura nº8
10800 Coria
Tfno: 927508162

DIRECCIÓN DE SALUD DE DON BENITO-VILLANUEVA

Avda. Alonso Martín s/n
06400 Don Benito
Tfno: 924382804

DIRECCIÓN DE SALUD DE MERIDA

Hospital de Mérida
Polígono Nueva Ciudad, s/n
06800 Mérida
Tfno: 924382435

DIRECCIÓN DE SALUD DE NAVALMORAL

C/ Canchigordo, s/n
10300 Navalmoral
Tfno: 927538252

DIRECCIÓN DE SALUD DE PLASENCIA

C/ Gabriel y Galán, s/n
10600 Plasencia
Tfno: 927428417

DIRECCIÓN DE SALUD DE ZAFRA-LLERENA

Paseo de San Antón s/n
06900 Llerena
Tfno: 924877415

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y DEPENDENCIA.

Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias
Servicio de Coordinación Sanitaria
c/ Adriano 4
06800 Mérida

SERVICIO EXTREMEÑO DE SALUD

Dirección General de Salud Pública

Avda. Américas 1

06800 Mérida

Tfnos: 924382641. FAX: 924382568.

Correos electrónico: rosa.lopez@ses.juntaextremadura.net

mercedes.nieto@salud.juntaextremadura.net

FICHA TECNICA de GARDASIL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil suspensión inyectable.

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 Humano¹ Tipo 6_{2,3} 20 microgramos

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 11_{2,3} 40 microgramos

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 16_{2,3} 40 microgramos

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 18_{2,3} 20 microgramos

¹ Virus del Papiloma Humano = VPH

² 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.

³ 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.

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: No hay experiencia sobre el uso de Gardasil en niños/niñas menores de 9 años de

edad (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.

Después de cualquier vacunación puede producirse síncope (desmayo), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Se han notificado casos de síncope, algunas veces asociado a caídas, después de la vacunación con Gardasil (ver sección 4.8). Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de Gardasil.

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 está indicado únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. 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.

Gardasil no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH incluido en la vacuna en mujeres ya infectadas con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver sección 5.1).

Cuando se utilice Gardasil en mujeres adultas se debe tener en consideración la variabilidad en la prevalencia de los tipos de VPH en las diferentes zonas geográficas. En el ensayo clínico realizado en mujeres adultas (de 24 a 45 años de edad) no se observó una eficacia de la vacuna estadísticamente significativa tras 2,2 años de seguimiento en el grupo de análisis completo que incluye a mujeres independientemente de su estado basal de VPH (ver sección 5.1). Antes de decidir vacunar a una mujer entre los 27 y 45 años de edad, se debe tener en cuenta su riesgo individual de exposición

previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

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 ≥ 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.

Gardasil 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 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-VPH 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 Gardasil (ver sección 4.8).

No se ha estudiado la administración concomitante de Gardasil 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 Gardasil utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación. 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. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.620 mujeres (vacuna = 1.796 *versus* placebo = 1.824) informaron de al menos un embarazo. No hubo diferencias significativas en cuanto a los tipos de anomalías o a la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron Gardasil y las que recibieron placebo.

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 el término del embarazo.

En mujeres en periodo de lactancia que 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.

Por lo tanto, 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

Durante 6 ensayos clínicos (5 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 (5 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, 8.068 recibieron Gardasil (6.996 mujeres de 9 a 45 años de edad y 1.072 chicos de 9 a 15 años de edad en el momento del reclutamiento) y 5.966 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy Raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor en las extremidades.

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:

5

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

Se notificaron nueve casos (0,07%) de urticaria en el grupo de Gardasil y se observaron 16 casos (0,14%) en el grupo placebo que contenía adyuvante.

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier afección médica nueva durante un seguimiento de hasta 4 años. Entre los 13.686 individuos que recibieron Gardasil y los 11.588 individuos que recibieron placebo, hubo 35 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 22 en el grupo de Gardasil y 13 en el grupo placebo.

En un ensayo clínico con 843 chicos y chicas adolescentes sanos de 11-17 años se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de Gardasil con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), se notificaron más casos de hinchazón en el lugar de inyección y dolor de cabeza. Las diferencias observadas fueron inferiores al 10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada.

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 la frecuencia para todos los acontecimientos ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna, ya que éstos fueron notificados voluntariamente por una población de tamaño indeterminado.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré, mareo, dolor de cabeza, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

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.

6

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

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de Gardasil en mujeres de 16 a 26 años 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 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), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I); CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 (Protocolo 015, FUTURE II); infección persistente y enfermedad 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. La duración media del seguimiento para estos ensayos fue de 4,0, 3,0, 3,0 y 3,0 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, el Protocolo 013 y el Protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3,6 años. 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. Al final del ensayo, se realizó el seguimiento de los individuos reclutados en los dos ensayos de Fase III (Protocolo 013 y Protocolo 015) durante un periodo de hasta 4 años (media de 3,7 años).

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 en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del 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) del 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 las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas a los 2 años siguientes al reclutamiento y al final del ensayo (duración media del seguimiento = 3,6 años) 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*** al final del ensayo (IC 95%)	
Número de casos de individuos*	Número de casos de individuos*		Número de casos de individuos*	Número de casos de individuos*		
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5;99,8)
CIN 3 relacionada con VPH 16/18	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
AIS relacionado con VPH 16/18	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)