

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil 9 suspensión inyectable.

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

| | |
|---|----------------|
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3} | 30 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3} | 40 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3} | 60 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{2,3} | 40 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 31 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 33 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 45 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 52 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 58 ^{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 (0,5 miligramos de Al).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Líquido transparente con un precipitado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gardasil 9 está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH:

- Lesiones precancerosas y cancerosas que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.
- Verrugas genitales (*Condiloma acuminata*) causados por tipos específicos del VPH.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

Gardasil 9 debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Individuos de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección.

Gardasil 9 se puede administrar siguiendo una pauta de dos dosis (0, 6 – 12 meses) (ver sección 5.1).

La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Gardasil 9 se puede administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección.

Gardasil 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses).

La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

El uso de Gardasil 9 se debe basar en las recomendaciones oficiales.

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil 9 completen el régimen de vacunación con Gardasil 9 (ver sección 4.4).

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

No se realizaron estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de Gardasil 9 con otras vacunas frente al VPH.

Los sujetos vacunados previamente con un régimen de 3 dosis de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna tetravalente (Gardasil), denominada en lo sucesivo vacuna VPHq, pueden recibir 3 dosis de Gardasil 9 (ver sección 5.1) La vacuna VPHq también se conocía como Silgard en algunos países.

Población pediátrica (niños <9 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil 9 en niños menores de 9 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

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.

Gardasil 9 no debe ser inyectada por vía intravascular, subcutánea o intradérmica. La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Los individuos con hipersensibilidad después de la administración previa de Gardasil 9 o Gardasil/Silgard no deben recibir más dosis de Gardasil 9.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

La decisión de vacunar a un individuo debe 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 y supervisión médica apropiada 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 vacunación. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

La vacunación debe posponerse en individuos que padecan 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.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con Gardasil 9 no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

La vacuna sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos específicos de VPH de la vacuna (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna está indicada únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. La 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, cáncer vulvar, vaginal o anal, lesiones displásicas de alto grado cervicales, vulvares, vaginales y anales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH existente.

Gardasil 9 no previene las lesiones causadas por un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento 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 9 no proporciona protección frente a todos los tipos existentes del VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes en el momento de la vacunación, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

No existen datos sobre el uso de Gardasil 9 en individuos con la respuesta inmune alterada. La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna VPHq se ha 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) (ver sección 5.1).

Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético, infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) 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.

Actualmente están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección (ver sección 5.1).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Gardasil 9 con otras vacunas frente al VPH.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado en los ensayos clínicos la seguridad e inmunogenicidad en individuos que habían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 3 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

Gardasil 9 se puede administrar de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y témanos (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. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que se administró una vacuna combinada (dTAP-IPV), de forma concomitante con la primera dosis de Gardasil 9 (ver sección 4.8).

Uso con anticonceptivos hormonales

Durante los ensayos clínicos, el 60,2 % de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9 utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil 9.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos poscomercialización en mujeres embarazadas indican que Gardasil 9 no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios realizados en animales no han mostrado indicios de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Se realizó un registro de embarazos durante 6 años para Gardasil 9 con un seguimiento prospectivo en 180 mujeres, de las cuales hubo 69 embarazos con resultados conocidos. Las frecuencias de aborto espontáneo y malformaciones congénitas graves fueron del 4,3 % de los embarazos (3/69) y del 4,5 % de los bebés nacidos vivos (3/67), respectivamente. Estas frecuencias coincidían con las frecuencias previas estimadas. Estos datos corroboran hallazgos similares en un registro de embarazos durante cinco años para la vacuna VPHq en el que se incluyeron 1.640 embarazos con resultados conocidos.

Sin embargo, estos datos son considerados insuficientes para recomendar el uso de Gardasil 9 durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo (ver sección 5.1).

Lactancia

Gardasil 9 puede ser utilizada durante el periodo de lactancia.

En los ensayos clínicos de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 26 años, un total de 92 mujeres estuvieron en periodo de lactancia durante el periodo de vacunación. En los estudios la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres en periodo de lactancia y en las que no estaban en periodo de

lactancia durante la administración de la vacuna. Además el perfil de acontecimientos adversos en las mujeres en periodo de lactancia fue comparable al perfil global de seguridad de la población. No hubo acontecimientos adversos graves relacionados con la vacuna notificados en recién nacidos con lactancia materna durante el periodo de vacunación.

Fertilidad

No hay estudios disponibles en humanos sobre el efecto de Gardasil 9 sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gardasil 9 tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas", pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos, se administró Gardasil 9 a individuos el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de Gardasil 9. Un total de 15.776 individuos recibieron Gardasil 9 (10.495 individuos de 16 a 26 años y 5.281 adolescentes de 9 a 15 años en el momento del reclutamiento). Pocos individuos (0,1 %) interrumpieron la vacunación debido a reacciones adversas.

En uno de estos ensayos clínicos en los que se reclutaron 1.053 adolescentes sanos de 11 a 15 años, se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de Gardasil 9 con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis [inactivada], se notificaron más reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, eritema), cefalea y fiebre. 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 (ver sección 4.5).

En un ensayo clínico que incluyó 640 individuos de 27 a 45 años y 570 individuos de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9, el perfil de seguridad de Gardasil 9 fue comparable entre los dos grupos de edad.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia con Gardasil 9 fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (84,8 % de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier visita de vacunación) y dolor de cabeza (13,2 % de los vacunados en los 15 días siguientes a cualquier visita relacionada con la vacunación). Estas reacciones adversas fueron normalmente de intensidad leve o moderada.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia utilizando 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 $< 1/1.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Ensayos clínicos

La Tabla 1 presenta reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con la vacunación y que fueron observadas entre los vacunados con Gardasil 9 con una frecuencia de al

menos el 1,0 % en 7 ensayos clínicos (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 y 009, N = 15.776 individuos) (ver sección 5.1 para descripción de los ensayos clínicos).

Experiencia poscomercialización

La Tabla 1 también incluye efectos adversos que han sido notificados espontáneamente durante el uso poscomercialización de Gardasil 9 a nivel mundial. Sus frecuencias se estimaron en base a ensayos clínicos relevantes.

Tabla 1: Reacciones adversas tras la administración de Gardasil 9 de los ensayos clínicos y efectos adversos poscomercialización

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|------------------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Poco frecuentes | Linfoadenopatía* |
| Trastornos del sistema inmunológico | Raras | Hipersensibilidad* |
| | Frecuencia no conocida | Reacciones anafilácticas* |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Mareo |
| | Poco frecuentes | Síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos* |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Náuseas |
| | Poco frecuentes | Vómitos* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Urticaria* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco frecuentes | Artralgia*, mialgia* |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | En el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema |
| | Frecuentes | Pirexia, fatiga, En el lugar de inyección: prurito, hematomas |
| | Poco frecuentes | Astenia*, escalofríos*, malestar*, nódulo en la zona de inyección* |

*Efectos adversos notificados durante el uso poscomercialización de Gardasil 9. La frecuencia se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes. En el caso de efectos adversos no observados en los ensayos clínicos, la frecuencia se indica como "Frecuencia no conocida".

Vacuna VPHq

La Tabla 2 incluye reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente durante el uso tras la aprobación de la vacuna VPHq. La experiencia poscomercialización de seguridad con la vacuna VPHq es relevante para Gardasil 9 ya que las vacunas contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

Debido a que estos acontecimientos se notificaron voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas tras la experiencia poscomercialización de la vacuna VPHq

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|------------------------|-------------------------------------|
| 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 |

| | | |
|-------------------------------------|------------------------|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuencia no conocida | Reacciones anafilactoides, broncoespasmo |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuencia no conocida | Encefalomielitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, Vacuna contra Papilomavirus. Código ATC: J07BM03.

Mecanismo de acción

Gardasil 9 es una vacuna nonavalente recombinante adyuvada no infecciosa. Está preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los mismos cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18) de la vacuna VPHq y a partir de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, 58). Se utiliza el mismo hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante de la vacuna VPHq. Las VLPs no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. Se cree que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humorral. Los genotipos utilizados en la vacuna que se corresponden con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 de VPH, será referidos como tipos de VPH de la vacuna.

Basándose en estudios epidemiológicos, se prevé que Gardasil 9 proteja frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente: el 90 % de los cánceres cervicales, más del 95 % de adenocarcinoma in situ (AIS), el 75-85 % de las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN 2/3) de alto grado, el 85-90 % de los cánceres vulvares relacionados con el VPH, el 90-95 % de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 80-85 % de cánceres vaginales relacionados con el VPH, el 75-85 % de las neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 90-95 % de cánceres anales relacionadas con el VPH, el 85-90 % neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, y el 90 % de verrugas genitales.

La indicación de Gardasil 9 se basa en:

- demostración de eficacia de la vacuna VPHq en la prevención de infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años.
- demostración de inmunogenicidad no inferior entre Gardasil 9 y la vacuna VPHq para los tipos 6, 11, 16 y 18 en niñas de 9 a 15 años, mujeres y hombres de 16 a 26 años; en consecuencia, la eficacia de Gardasil 9 frente a la infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 se puede inferir que es comparable a la de la vacuna VPHq.
- demostración de eficacia frente a la infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años, y
- demostración de inmunogenicidad no inferior frente a los tipos de VPH de Gardasil 9 en niños y niñas de 9 a 15 años, hombres de 16 a 26 años y mujeres de 27 a 45 años, en comparación con las niñas y mujeres de 16 a 26 años.

Ensayos Clínicos para Gardasil 9

Se evaluó la eficacia y/o inmunogenicidad de Gardasil 9 en diez ensayos clínicos. No fue aceptable la utilización de placebo en ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de Gardasil 9 debido a que la vacunación frente al VPH ya está recomendada e implementada en muchos países para la protección frente a la infección y enfermedad por VPH.

Por lo tanto, el ensayo clínico pivotal (Protocolo 001) evaluó la eficacia de Gardasil 9 utilizando como comparador la vacuna VPHq.

Se evaluó la eficacia frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 utilizando principalmente una estrategia puente que demostró una inmunogenicidad comparable (medida por la Media Geométrica de los Títulos o GMT por sus siglas en inglés) de Gardasil 9 comparado con la vacuna VPHq (Protocolo 001, Protocolo 009/GDS01C y Protocolo 020/GDS07C).

En el ensayo pivotal, Protocolo 001, se evaluó la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58 comparado con la vacuna VPHq en mujeres de 16 a 26 años (N = 14.204: 7.099 recibieron Gardasil 9; 7.105 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 002 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años (N = 3.066: 1.932 niñas, 666 niños, y 468 mujeres recibieron Gardasil 9).

El Protocolo 003 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años y mujeres de 16 a 26 años (N = 2.515: 1.103 hombres heterosexuales; 313 hombres que tienen sexo con hombres, y 1.099 mujeres recibieron Gardasil 9).

El Protocolo 004 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 45 años (N = 1.210: 640 mujeres de 27 a 45 años y 570 mujeres de 16 a 26 años).

Los Protocolos 005 y 007 evaluaron la administración de forma concomitante de Gardasil 9 con las vacunas recomendadas rutinariamente en niños y niñas de 11 a 15 años (N = 2.295).

El Protocolo 006 evaluó la administración de Gardasil 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años vacunadas previamente con la vacuna VPHq (N = 921; 615 recibieron Gardasil 9 y 306 recibieron placebo).

El Protocolo 009/GDS01C evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en niñas de 9 a 15 años (N = 600; 300 recibieron Gardasil 9 y 300 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 020/GDS07C evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años (N = 500; 249 recibieron Gardasil 9 y 251 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 010 evaluó la inmunogenicidad de dos dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años y tres dosis de Gardasil 9 en niñas de 9 a 14 años y mujeres de 16 a 26 años (N = 1.518; 753 niñas; 451 niños y 314 mujeres).

Estudios que avalan la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos de VPH 6, 11, 16, 18

Eficacia de la vacuna VPHq frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18

La eficacia y la efectividad a largo plazo de la vacuna VPHq frente a las variables de enfermedad relacionadas con los de tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 se han demostrado en ensayos clínicos en la población Por Protocolo de Eficacia o PPE. La población PPE incluye a individuos que recibieron las 3 dosis de la vacuna con VPHq en el estudio base dentro del primer año desde el reclutamiento sin desviaciones importantes del protocolo, fueron seronegativos a el/los tipo(s) de VPH relevante(s) (tipos 6, 11, 16 y 18) de la vacuna antes de la dosis 1 y en el caso de mujeres a partir de 16 años en el momento del reclutamiento en el estudio base, fueron PCR negativo al/los tipo(s) de VPH relevante(s)

antes de la dosis 1, y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En mujeres de 16 a 26 años (N = 20.541), la eficacia frente a CIN 2/3, AIS o cáncer cervical relacionados con los tipos de VPH 16 y 18 fue del 98,2 % (IC 95 %: 93,5, 99,8) basada en un seguimiento de hasta 4 años (mediana de 3,6 años); la eficacia frente a las enfermedades relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18, fue del 96,0 % (IC 95 %: 92,3, 98,2) para CIN o AIS, 100 % (IC 95 %: 67,2, 100) para VIN 2/3, 100 % (IC 95 %: 55,4, 100) para VaIN2/3, y 99,0 % (IC 95 %: 96,2, 99,9) para verrugas genitales.

En mujeres de 24 a 45 años (N = 3.817), la eficacia frente a la infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 88,7 % (IC 95 %: 78,1, 94,8).

En hombres de 16 a 26 años de edad (N = 4.055), la eficacia frente a enfermedades relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 74,9 % (IC 95 %: 8,8, 95,4) para AIN 2/3 (mediana de duración de seguimiento de 2,15 años), 100,0 % (IC 95 %: -52,1, 100) para neoplasia intraepitelial del pene/perineal/perianal (PIN) 1/2/3, y 89,3 % (IC 95 %: 65,3, 97,9) para verrugas genitales (mediana de duración de seguimiento de 4 años).

En la extensión del estudio de registro a largo plazo en mujeres de 16 a 23 años (n = 2.121), no se observaron casos de CIN de alto grado en un plazo aproximado de hasta 14 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera por un tiempo aproximado de 12 años.

En las extensiones a largo plazo de los ensayos clínicos, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni verrugas genitales:

- durante 10,7 años en niñas (n = 369) y 10,6 años en niños (n = 326), de 9 a 15 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 10,0 años y 9,9 años, respectivamente);
- durante 11,5 años en hombres (n = 917), de 16 a 26 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 9,5 años); y durante 10,1 años en mujeres (n = 685), de 24 a 45 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 8,7 años).

Inmunogenicidad puente de la vacuna VPHq a Gardasil 9 para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18

Se llevó a cabo una comparativa entre Gardasil 9 con la vacuna VPHq con respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 en una población de mujeres de 16 a 26 años del Protocolo 001, niñas de 9 a 15 años del Protocolo 009/GDS01C y hombres de 16 a 26 años del Protocolo 020/GDS07C.

En el mes 7 se realizó un análisis estadístico de no inferioridad comparando las GMTs medidas por cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 entre individuos a los que se les administró Gardasil 9 e individuos a los que se les administró Gardasil. Las respuestas inmunes, medidas por la GMT, para Gardasil 9 no fueron inferiores a las respuestas inmunes de Gardasil (Tabla 3). En todos los grupos analizados en los ensayos clínicos en el Mes 7 del 98,2 % al 100 % de los individuos que recibieron Gardasil 9 fueron seropositivos para anticuerpos frente a los 9 tipos de vacuna. En el Protocolo 001, las GMTs para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 fueron comparables en individuos que recibieron la vacuna VPHq o Gardasil 9 durante al menos 3,5 años.

Tabla 3: Comparación de la respuesta inmune (basada en cLIA) entre Gardasil 9 y vacuna VPHq para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en la población PPI (Por Protocolo de Inmunogenicidad)* en niñas de 9 a 15 años y mujeres y hombres de 16 a 26 años

| POBLACIÓN | Gardasil 9 | | Vacuna VPHq | | Gardasil 9/ Vacuna VPHq | |
|----------------------|--------------|---|--------------|---|----------------------------|---------------------------|
| | N (n) | GMT (IC 95 %) mMU ^{\$} /ml | N (n) | GMT (IC 95 %) mMU ^{\$} /ml | Cociente GMT | (IC 95 %) [#] |
| Anti-VPH 6 | | | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años | 300 (273) | 1679,4 (1518,9; 1856,9) | 300 (261) | 1565,9 (1412,2; 1736,3) | 1,07 | (0,93; 1,23) |
| Mujeres de 16 a | 6792 | 893,1 | 6795 | 875,2 | 1,02 | (0,99; |

| POBLACIÓN | Gardasil 9 | | Vacuna VPHq | | Gardasil 9/ Vacuna VPHq | |
|-------------------------|----------------|--|----------------|--|----------------------------|------------------------------|
| | N (n) | GMT (IC 95 %) mMU [§] /ml | N (n) | GMT (IC 95 %) mMU [§] /ml | Cociente GMT | (IC 95 %) [#] |
| 26 años | (3993) | (871,7; 915,1) | (3975) | (854,2; 896,8) | | 1,06 [¶] |
| Hombres de 16 a 26 años | 249 (228) | 758,3 (665,9; 863,4) | 251 (226) | 618,4 (554,0; 690,3) | 1,23 | (1,04; 1,45) [¶] |
| Anti-VPH 11 | | | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años | 300 (273) | 1315,6 (1183,8; 1462,0) | 300 (261) | 1417,3 (1274,2; 1576,5) | 0,93 | (0,80; 1,08) |
| Mujeres de 16 a 26 años | 6792 (3995) | 666,3 (649,6; 683,4) | 6795 (3982) | 830,0 (809,2; 851,4) | 0,80 | (0,77; 0,83) [¶] |
| Hombres de 16 a 26 años | 249 (228) | 681,7 (608,9; 763,4) | 251 (226) | 769,1 (683,5; 865,3) | 0,89 | (0,76; 1,04) [¶] |
| Anti-VPH 16 | | | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años | 300 (276) | 6739,5 (6134,5; 7404,1) | 300 (270) | 6887,4 (6220,8; 7625,5) | 0,97 | (0,85; 1,11) [¶] |
| Mujeres de 16 a 26 años | 6792 (4032) | 3131,1 (3057,1; 3206,9) | 6795 (4062) | 3156,6 (3082,3; 3232,7) | 0,99 | (0,96; 1,03) [¶] |
| Hombres de 16 a 26 años | 249 (234) | 3924,1 (3513,8; 4382,3) | 251 (237) | 3787,9 (3378,4; 4247,0) | 1,04 | (0,89; 1,21) [¶] |
| Anti-VPH 18 | | | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años | 300 (276) | 1956,6 (1737,3; 2203,7) | 300 (269) | 1795,6 (1567,2; 2057,3) | 1,08 | (0,91; 1,29) [¶] |
| Mujeres de 16 a 26 años | 6792 (4539) | 804,6 (782,7; 827,1) | 6795 (4541) | 678,7 (660,2; 697,7) | 1,19 | (1,14; 1,23) [¶] |
| Hombres de 16 a 26 años | 249 (234) | 884,3 (766,4; 1020,4) | 251 (236) | 790,9 (683,0; 915,7) | 1,12 | (0,91; 1,37) [¶] |

*La población PPI incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo, cumplieron con los criterios predefinidos para los intervalos entre las visitas del Mes 6 y 7, fueron seronegativos al/los tipo(s) del VPH relevante(s) (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y entre mujeres de 16 a 26 años, fueron PCR negativos para el/los tipo(s) de VPH relevante(s) antes de la dosis 1 hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

[§]mMMU=milli-Unidades Merck.

[¶]p-valor <0,001.

[#]La demostración de la no inferioridad requería que el límite inferior del IC al 95 % del cociente de GMT sea superior a 0,67.

IC=Intervalo de Confianza

GMT=Media Geométrica de los Títulos.

cLIA= Inmunoensayo Competitivo basado en Luminex.

N= Número de individuos aleatorizados al respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

Estudios que avalan la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58

Se evaluó la eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 26 años, en un estudio clínico aleatorizado, controlado con un comparador activo, doble ciego, (Protocolo 001), que incluyó un total de 14.204 mujeres (Gardasil 9 = 7.099; vacuna VPHq = 7.105). Se realizó un seguimiento de los sujetos hasta el mes 67 después de la dosis 3 con una mediana de duración de seguimiento de 43 meses después de la dosis 3.

Gardasil 9 fue eficaz en la prevención de infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58 (Tabla 4). Gardasil 9 también redujo la incidencia de anomalías en el test de Papanicolaou, procedimientos genitales y cervicales externos (es decir, biopsias), y los procedimientos de terapia cervical definitiva (Tabla 4) relacionados con los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58.

Tabla 4: Análisis de la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en la Población PPE[‡] en mujeres de 16 a 26 años

| Variables de Enfermedad | Gardasil 9 N=7099 | | Vacuna VPHq N=7105 | | %Eficacia* *(IC 95 %) |
|---|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------------------|
| | n | Número de casos* | N | Número de casos* | |
| CIN 2/3, AIS, Cáncer Cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cáncer Vulvar y Cáncer Vaginal^a relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 6016 | 1 | 6017 | 38 | 97,4 (85,0; 99,9) |
| CIN 2/3 o AIS^a relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 5949 | 1 | 5943 | 35 | 97,1 (83,5; 99,9) |
| CIN2 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 5949 | 1 | 5943 | 32 | 96,9 (81,5; 99,8) |
| CIN3 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 5949 | 0 | 5943 | 7 | 100 (39,4; 100) |
| VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 6009 | 0 | 6012 | 3 | 100,0 (-71,5; 100,0) |
| Infección Persistente ≥6 Meses[§] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 5941 | 41 | 5955 | 946 | 96,0 (94,6; 97,1) |
| Infección Persistente ≥12 Meses[¶] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 5941 | 23 | 5955 | 657 | 96,7 (95,1; 97,9) |
| ASC-US VPH-AR Positivo o peor anormalidad Pap[#] para los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 5883 | 37 | 5882 | 506 | 92,9 (90,2; 95,1) |
| Procedimiento de terapia cervical definitiva[†] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58 | 6013 | 4 | 6014 | 41 | 90,2 (75,0; 96,8) |

[‡]La población PPE incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo y fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) al/los tipo(s) de VPH relevante(s) (tipos 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1 y permanecieron PCR negativos para el/los tipos de VPH relevante(s) 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

N= Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo, que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

[§]Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (± 1 mes de ventana entre las visitas).

[¶]Infección persistente detectada en muestras de tres o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (± 1 mes de ventana entre las visitas).

[#]Test de Papanicolaou.

IC=Intervalo de Confianza.

ASC-US=Células escamosas atípicas de significado incierto.

AR=Alto Riesgo.

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

**Individuos observados durante un máximo de 67 meses después de la dosis 3 (mediana de 43 meses después de la dosis 3).

^aNo se diagnosticaron casos de cáncer de cuello uterino, VIN2/3, cáncer vulvar y vaginal en la población PPE

[†]Procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP) o conización.

Evaluación adicional de la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos de VPH de la vacuna

Dado que la eficacia de Gardasil 9 no pudo evaluarse frente a placebo, se realizaron los siguientes análisis exploratorios.

Evaluación de la eficacia de Gardasil 9 frente a enfermedades cervicales de alto grado relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna en la PPE

La eficacia de Gardasil 9 frente a lesiones CIN 2 y peores relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna comparada con la vacuna VPHq fue de 94,4 % (IC del 95 % 78,8, 99,0) con 2/5.952 frente a

36/5.947 casos. La eficacia de Gardasil 9 frente a CIN 3 relacionada con los tipos de VPH de la vacuna comparado con la vacuna VPHq fue del 100 % (IC 95 % 46,3, 100,0) con 0/5.952 frente 8/5.947 casos.

Impacto de Gardasil 9 frente a la biopsia cervical y terapia definitiva relacionada con los tipos de VPH de la vacuna en la PPE

La eficacia de Gardasil 9 frente a la biopsia cervical relacionada con los tipos de VPH de la vacuna comparada con la vacuna VPHq fue del 95,9 % (IC 95 % 92,7, 97,9) con 11/6.016 frente a 262/6.018 casos. La eficacia de Gardasil 9 frente a la terapia definitiva cervical (incluido el Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica [LEEP] o conización) relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna comparados con la vacuna VPHq fue del 90,7 % (IC 95 % 76,3, 97,0) con 4/6.016 frente a 43/6.018 casos.

Estudios de efectividad a largo plazo

A un subgrupo de individuos de 10 a 14 años se les está realizando un seguimiento después de la vacunación con Gardasil 9, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efectividad contra enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos Protocolos 001 y 002, se observó la efectividad en la población PPE. La población PPE incluye a individuos que:

- recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro del primer año desde el reclutamiento sin desviaciones importantes del protocolo del estudio,
- fueron seronegativos a el/los tipo(s) del VPH relevante(s) de la vacuna antes de la dosis 1 y en mujeres de 16 a 26 años, PCR negativo a el/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 durante un mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En el estudio de registro, Protocolo 001, no se observaron casos de CIN de alto grado relacionados con los tipos de VPH de la vacuna durante 13,6 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 10,4 años) en mujeres (n = 1.628) con edades comprendidas entre 16 y 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9.

En el estudio de extensión, Protocolo 002, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales durante 11,0 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 10,0 años) en niñas (n = 872) y durante 10,6 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 9,9 años) en niños (n = 262) que tenían entre 9 y 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9. Las tasas de incidencia de infecciones persistentes de 6 meses en niñas y niños relacionadas con los tipos del VPH de la vacuna observadas durante el estudio fueron 52,4 y 54,6 por cada 10.000 años-persona, respectivamente, y estaban dentro de los rangos de las tasas de incidencia esperadas en cohortes vacunadas de edad similar (basado en los resultados de estudios de eficacia anteriores de Gardasil 9 y la vacuna VPHq).

Inmunogenicidad

No se ha determinado el título mínimo anti-VPH que confiere eficacia protectora.

Se emplearon inmunoensayos con estándares de tipo específico para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de VPH de la vacuna. Estos ensayos midieron los anticuerpos frente a epítopos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son únicos para cada tipo de VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otros ensayos no son apropiadas.

Respuesta inmune a Gardasil 9 en el Mes 7

La inmunogenicidad se mide por (1) el porcentaje de individuos que fueron seropositivos para anticuerpos frente a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, y (2) la GMT.

Gardasil 9 indujo una respuesta robusta anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, anti-VPH 18, anti-

VPH 31, anti-VPH 33, anti-VPH 45, anti-VPH 52 y anti-VPH 58 medida en el mes 7, en los Protocolos 001, 002, 004, 005, 007 y Protocolo 009/GDS01C. En todos los grupos analizados en los ensayos clínicos, 99,2 % al 100 % de los individuos que recibieron Gardasil 9 fueron seropositivos para los anticuerpos frente a los 9 tipos de la vacuna en el mes 7. Las GMTs fueron mayores en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años, y mayores en niños que en niñas y mujeres. Como era de esperar para mujeres de 27 a 45 años (Protocolo 004), los valores de las GMTs observadas fueron inferiores a las observadas en mujeres de 16 a 26 años.

En la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad para Gardasil 9, las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre niñas/niños de 9 a 15 años fueron comparables a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de Gardasil 9 en niñas y niños de entre 9 y 15 años.

En el Protocolo 003, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el Mes 7 entre niños y hombres heterosexuales de 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre las niñas y mujeres de 16 a 26 años para los tipos de VPH de la vacuna. También se observó alta inmunogenicidad entre hombres que tienen sexo con hombres de 16 a 26 años, aunque menor que en hombres heterosexuales, similar a la vacuna VPHq. En el Protocolo 020/GDS07C, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el Mes 7 entre niños y hombres heterosexuales de 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre niños y hombres heterosexuales de 16 a 26 años a los que se administró la vacuna VPHq para VPH 6, 11, 16 y 18. Estos resultados apoyan la eficacia de Gardasil 9 en la población masculina.

En el Protocolo 004, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el mes 7 entre mujeres de 27 a 45 años no fueron inferiores a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años para VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 con índices GMTs entre 0,66 y 0,73. En un análisis retrospectivo para VPH 6 y 11, los índices de GMTs fueron 0,81 y 0,76 respectivamente. Estos resultados apoyan la eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 27 a 45 años.

Persistencia de la respuesta inmune a Gardasil 9

En las extensiones a largo plazo de los ensayos clínicos de los Protocolos 001 y 002, se observó la persistencia de la respuesta de anticuerpos:

- durante al menos 5 años en mujeres de 16 a 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9, dependiendo del tipo de VPH, del 78 a 100 % de individuos fueron seropositivos; sin embargo, la eficacia se mantuvo en todos los individuos, independientemente del estatus de seropositividad para cualquier tipo de VPH incluido en la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3, mediana de duración del seguimiento de 43 meses después de la dosis 3),
- durante al menos 10 años en niñas y niños de 9 a 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9, dependiendo del tipo de VPH, del 81 a 98 % de individuos fueron seropositivos.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)

Se observó la evidencia de una respuesta anamnésica en mujeres vacunadas que eran seropositivas a tipos de VPH relevantes antes de la vacunación. Además, las mujeres (n = 150) que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 en el Protocolo 001 y una dosis de provocación 5 años después, exhibieron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que excedió las GMTs del VPH observadas 1 mes después de la dosis 3.

Administración de Gardasil 9 en individuos previamente vacunados con la vacuna VPHq

El Protocolo 006 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en 921 niñas y mujeres (de 12 a 26 años) que previamente habían sido vacunadas con vacuna VPHq. Para los individuos que recibieron Gardasil 9 después de recibir 3 dosis de la vacuna VPHq, hubo un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización de la vacunación con la vacuna VPHq y el inicio de la vacunación con Gardasil 9

con un régimen de 3 dosis (el intervalo de tiempo oscila aproximadamente de 12 a 36 meses).

La seropositividad a los tipos de VPH de la vacuna en la población por protocolo varió desde 98,3 hasta 100 % en el Mes 7 en los individuos que recibieron Gardasil 9. Las GMTs para los tipos de VPH 6, 11, 16, 18 eran más altas que en la población que no habían recibido previamente vacuna VPHq en otros estudios, mientras que las GMTs de los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 eran más bajas. No se conoce la importancia clínica de esta observación.

Inmunogenicidad en individuos infectados por el VIH

No se han realizado ensayos clínicos con Gardasil 9 en individuos infectados por el VIH.

Se ha llevado a cabo un estudio que documenta la seguridad e inmunogenicidad de VPHq en 126 individuos infectados por el VIH de edades comprendidas entre 7 y 12 años con CD4 %basal ≥ 15 y con al menos 3 meses de tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para los individuos con un CD4 % <25 (96 de los cuales recibieron la vacuna VPHq). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96 % de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta más baja. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

Respuestas inmunes a Gardasil 9 siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 14 años de edad

El Protocolo 010 midió las respuestas de anticuerpos frente a los 9 tipos de VPH después de la vacunación con Gardasil 9 en las siguientes cohortes: niños y niñas de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses o 12 meses (+/- 1 mes); niñas de 9 a 14 años que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses); y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses).

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97,9 % y el 100 % de los individuos en todos los grupos seroconvirtieron frente a los 9 tipos de VPH de la vacuna. Las GMTs fueron mayores en niños y niñas que recibieron 2 dosis de Gardasil 9 (ya sea a los 0, 6 o 12 meses) que en niñas y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna. De acuerdo a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia del régimen de 2 dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años.

En el mismo estudio, en niñas y niños de 9 a 14 años, las GMTs un mes después de la última dosis de la vacuna fueron numéricamente más bajas para algunos tipos de vacunas tras una pauta de 2 dosis que tras una pauta de 3 dosis (es decir, los tipos de VPH 18, 31, 45 y 52 después de 0, 6 meses y el tipo de VPH 45 después de 0, 12 meses). Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

En niñas y niños que recibieron 2 dosis en intervalos de 6 o 12 meses (+/- 1 mes), se demostró la persistencia de la respuesta de anticuerpos hasta el mes 36; según el tipo de VPH, del 81 % al 99 % de niñas y niños que recibieron 2 dosis en el intervalo de 6 meses y del 88 % al 100 % de niñas y niños que recibieron 2 dosis en el intervalo de 12 meses fueron seropositivos. En el mes 36, las GMTs en niñas y niños de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis en un intervalo de 6 meses (+/- 1 mes) no fueron inferiores a las GMTs en mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9.

En un ensayo clínico, se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 10 años en niñas de 9 a 13 años que recibieron 2 dosis de vacuna VPHq.

No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de 2 dosis de Gardasil 9.

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de Gardasil 9 en mujeres embarazadas. La vacuna VPHq se

utilizó como un control activo durante el programa de desarrollo clínico de Gardasil 9.

Durante el programa de desarrollo clínico de Gardasil 9; 2.586 mujeres (1.347 en el grupo de Gardasil 9 frente 1.239 en el grupo de la vacuna VPHq) informaron de al menos un embarazo. Los tipos de anomalías o la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron Gardasil 9 y las que recibieron VPHq fueron similares y comparables con la población general (ver sección 4.6).

Prevención de la papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JoRRP, por sus siglas en inglés) mediante la vacunación de niñas y mujeres en edad fértil

La JoRRP está causada por la infección de las vías respiratorias superiores, principalmente por los tipos de VPH 6 y 11, que se adquiere por vía vertical (de madre a hijo) durante el parto. Estudios observacionales realizados en EE. UU. y en Australia han demostrado que la incorporación de la vacuna VPHq desde 2006 ha provocado un descenso a nivel de población en la incidencia de JoRRP.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas, que incluyó una evaluación de toxicidad a dosis única y tolerancia local, no reveló ningún riesgo especial en humanos.

Gardasil 9 administrada a ratas hembras no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario/fetal.

Gardasil 9 administrada a ratas hembras no tuvo efectos sobre el desarrollo, comportamiento, rendimiento reproductivo o la fertilidad de la descendencia. Los anticuerpos frente a los nueve tipos del VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico

Histidina

Polisorbato 80 (E 433)

Bórax (E 285)

Aqua para preparaciones inyectables

Para información sobre el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Gardasil 9 suspensión inyectable:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Gardasil 9 se debe administrar lo antes posible una vez que está fuera de la nevera.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables durante 96 horas cuando se almacena a temperaturas de 8 °C a 40 °C o durante 72 horas cuando se almacena a temperaturas de 0 °C a 2 °C. Al final de este período Gardasil 9 se debe utilizar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de desviación temporal de la temperatura.

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Gardasil 9 se debe administrar lo antes posible una vez que está fuera de la nevera.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables durante 96 horas cuando se almacena a temperaturas de 8 °C a 40 °C o durante 72 horas cuando se almacena a temperaturas de 0 °C a 2 °C. Al final de este período Gardasil 9 se debe utilizar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de desviación temporal de la temperatura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Gardasil 9 suspensión inyectable:

0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio) con tapón (elastómero de halobutilo) y cápsula de plástico “flip off” (precinto ondulado de aluminio) en envases de 1.

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada:

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio) con tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo revestido de FluroTec siliconizado) y tapón en el extremo (mezcla de isopreno-bromobutilo sintético) en envases de 1 o 10 con agujas o en un envase de 10 sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Gardasil 9 suspensión inyectable:

- Antes de la agitación, Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece

decoloración.

- Extraer la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna debe administrarse tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa de vacuna recomendada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada:

- Antes de la agitación, Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decoloración.
- Elija la aguja más apropiada para asegurar una administración intramuscular (IM) en función del tamaño y el peso del individuo.
- En envases con agujas, se suministran 2 agujas de diferente longitud por jeringa.
- Fije la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa conforme al protocolo estándar.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa de vacuna recomendada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1007/001
EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003
EU/1/15/1007/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10/junio/2015
Fecha de la última renovación: 16/enero/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA
LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
EE. UU.

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486
EE. UU.

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
Meidling, Vienna, 1121
Austria

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo

1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR****Vial de dosis única, envase de 1****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Gardasil 9 suspensión inyectable

Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml):

| | |
|--|-------|
| Proteína L1 VPH Tipo 6 | 30 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 11 y 18 | 40 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 16 | 60 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 31, 33, 45, 52 y 58 | 20 µg |

adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,5 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Cloruro sódico, histidina, polisorbato 80, bórax, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.

1 vial (0,5 ml).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/15/1007/001

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE**

Aceptada la justificación para no incluir Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACION MINIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DEL VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gardasil 9 inyectable
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

MSD

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR****Jeringa precargada con 2 agujas, envase de 1, 10****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml):

| | |
|--|-------|
| Proteína L1 VPH Tipo 6 | 30 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 11 y 18 | 40 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 16 | 60 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 31, 33, 45, 52 y 58 | 20 µg |

adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,5 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Cloruro sódico, histidina, polisorbato 80, bórax, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**Suspensión inyectable**

1 jeringa precargada (0,5 ml) con 2 agujas

10 jeringas precargadas (0,5 ml) con 2 agujas separadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE**

Aceptada la justificación para no incluir Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR
Jeringa precargada, envase de 10**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml):

| | |
|--|-------|
| Proteína L1 VPH Tipo 6 | 30 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 11 y 18 | 40 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 16 | 60 µg |
| Proteína L1 VPH Tipo 31, 33, 45, 52 y 58 | 20 µg |

adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,5 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Cloruro sódico, histidina, polisorbato 80, bórax, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable

10 jeringas precargadas (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/15/1007/004

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACION MINIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gardasil 9 inyectable
IM
Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano

2. FORMA DE ADMINISTRACION

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

MSD

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Gardasil 9 suspensión inyectable

Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a sea vacunado, porque contiene información importante para usted o para su hijo/a.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gardasil 9 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban Gardasil 9
3. Cómo se administra Gardasil 9
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gardasil 9
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gardasil 9 y para qué se utiliza

Gardasil 9 es una vacuna que está indicada para niños/as y adolescentes a partir de los 9 años de edad y adultos. Se administra para proteger frente a enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen lesiones precancerosas y cánceres de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones precancerosas y cánceres de ano y verrugas genitales en hombres y mujeres.

Gardasil 9 ha sido estudiada en hombres de 9 a 26 años de edad y mujeres de 9 a 45 años de edad.

Gardasil 9 protege frente a los tipos de VPH que causan la mayoría de los casos de estas enfermedades.

Gardasil 9 está indicada para prevenir estas enfermedades. La vacuna no se utiliza para tratar las enfermedades relacionadas con el VPH. Gardasil 9 no tiene ningún efecto en individuos que ya tienen una infección persistente o enfermedad asociada a cualquiera de los tipos del VPH de la vacuna. Sin embargo, en individuos que ya están infectados con uno o más de los tipos del VPH de la vacuna, Gardasil 9 puede proteger todavía frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del VPH de la vacuna.

Gardasil 9 no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cuando un individuo es vacunado con Gardasil 9, el sistema inmunológico (sistema de defensa natural del cuerpo) estimula la producción de anticuerpos contra los 9 tipos de VPH que contiene la vacuna, para ayudar a proteger contra las enfermedades causadas por estos virus.

Se recomienda que si usted o su hijo recibieron una primera dosis de Gardasil 9 completen el régimen de vacunación con Gardasil 9.

Si usted o su hijo ya han recibido la vacuna frente al VPH, pregunte a su médico si Gardasil 9 es adecuado para usted.

Gardasil 9 debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban Gardasil 9

Usted o su hijo no deben recibir Gardasil 9 si

- es alérgico a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de esta vacuna (enumerados en “los demás componentes son” – ver sección 6).
- desarrolló una reacción alérgica después de recibir una dosis de Gardasil (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) o Gardasil 9.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si usted o su hijo/a:

- tiene un trastorno de la coagulación (una enfermedad que haga sangrar más de lo normal), por ejemplo hemofilia.
- tiene el sistema inmune debilitado, por ejemplo debido a una alteración genética, infección por VIH o medicamentos que afecten al sistema inmunológico.
- padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

Después de cualquier inyección con aguja puede producirse, principalmente en adolescentes, desfallecimiento, algunas veces acompañado de caída. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

Como con cualquier vacuna, Gardasil 9 no asegura una protección completa de los vacunados.

Gardasil 9 no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las medidas adecuadas para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. Si usted es una mujer **debería seguir los consejos de su médico acerca de la prueba Papanicolaou/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.**

Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre Gardasil 9

Actualmente se desconoce la duración de la protección. Están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si sería necesaria una dosis de recuerdo.

Uso de Gardasil 9 con otros medicamentos o vacunas

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a están utilizando, han utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Gardasil 9 puede administrarse 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) durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

Gardasil 9 puede no tener un efecto óptimo si se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

Los anticonceptivos orales (por ejemplo la píldora) no redujeron la protección obtenida con Gardasil 9.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. La información procedente de mujeres embarazadas vacunadas con Gardasil 9 no muestra un mayor riesgo de abortos espontáneos o de bebés con malformaciones congénitas.

No obstante, si está embarazada o se queda embarazada durante el regimen de vacunación, se recomienda posponer o interrumpir la vacunación hasta que deje de estar embarazada.

Gardasil 9 se puede administrar a mujeres en periodo de lactancia o que vayan a estarlo.

Conducción y uso de máquinas

Gardasil 9 puede afectar leve y temporalmente la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

Gardasil 9 contiene cloruro de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra Gardasil 9

Su médico le administrará Gardasil 9 mediante una inyección. Gardasil 9 está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 9 años de edad en adelante.

Si tiene de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección

Gardasil 9 se puede administrar siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada
- Segunda inyección: administrada entre los 5 y los 13 meses después de la primera inyección.
Si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses tras la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Gardasil 9 se puede administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Si tiene 15 años de edad o más en el momento de la primera inyección

Gardasil 9 se debe administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil 9 completen el ciclo de vacunación con Gardasil 9.

Gardasil 9 se administrará como una inyección intramuscular a través de la piel en el músculo, (preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

Si olvidó una dosis de Gardasil 9

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada.

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de Gardasil 9, la

finalización del régimen de vacunación debe realizarse con Gardasil 9 y no con otra vacuna frente al VPH.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas y medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de Gardasil 9:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el lugar de la inyección: (dolor, hinchazón y enrojecimiento) y dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el sitio de inyección: (cardenales y picor), fiebre, cansancio (fatiga), mareo y náuseas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): glanglios inflamados (cuello, axilas o ingle), ronchas (urticaria), desmayo algunas veces acompañado de temblores o rigidez, vómitos, dolor en las articulaciones, dolor en los músculos, cansancio o debilidad inusuales, escalofríos, malestar general, masa (nódulo) en la zona de inyección.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): reacciones alérgicas.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones alérgicas graves (reacción anafiláctica).

Cuando Gardasil 9 se administra con una vacuna de refuerzo combinada que contiene difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), en la misma visita, se han observado más casos de hinchazón en el lugar de inyección.

Se han comunicado desmayos, algunas veces acompañado de temblores o rigidez. Aunque los episodios de desmayos son poco frecuentes, se debe observar a los pacientes durante 15 minutos después que reciban la vacuna frente a VPH.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados con GARDASIL o SILGARD y pueden también observarse después de recibir GARDASIL 9:

Reacciones alérgicas, que pueden incluir dificultad para respirar y respiración sibilante. Algunas de estas reacciones han sido graves.

Al igual que con otras vacunas, los efectos adversos que han sido comunicados durante el uso general incluyen: debilidad muscular, sensaciones anormales, cosquilleo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo, o confusión (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada); sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal e infección de la piel en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gardasil 9

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gardasil 9

Los principios activos son: proteína no infecciosa altamente purificada para cada tipo del Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

| | |
|---|----------------|
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3} | 30 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3} | 40 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3} | 60 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{2,3} | 40 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 31 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 33 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 45 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 52 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 58 ^{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 (0,5 miligramos de Al).

Se incluye hidroxifosfato sulfato de aluminio a la vacuna como un adyuvante. Los adyuvantes se incluyen para mejorar la respuesta inmune de las vacunas.

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son: cloruro sódico, histidina, polisorbato 80 (E 433), bórax (E 285) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de Gardasil 9 suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

Antes de agitar, Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Despues de una agitación vigorosa, es un líquido blanco y turbio.

Gardasil 9 está disponible en envases de 1.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,

тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 66 11 333

croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
d poc.italy@msd.com

Kύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
d poc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Gardasil 9 suspensión inyectable

- Antes de la agitación Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas y/o si aparece decoloración.
- Extraer la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial utilizando una aguja y jeringa estériles.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa recomendada de la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: Información para el usuario

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a sea vacunado, porque contiene información importante para usted o para su hijo/a.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gardasil 9 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban Gardasil 9
3. Cómo se administra Gardasil 9
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gardasil 9
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gardasil 9 y para qué se utiliza

Gardasil 9 es una vacuna que está indicada para niños/as y adolescentes a partir de los 9 años de edad y adultos. Se administra para proteger frente a enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen lesiones precancerosas y cánceres de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones precancerosas y cánceres de ano y verrugas genitales en hombres y mujeres.

Gardasil 9 ha sido estudiada en hombres de 9 a 26 años de edad y mujeres de 9 a 45 años de edad.

Gardasil 9 protege frente a los tipos de VPH que causan la mayoría de los casos de estas enfermedades.

Gardasil 9 está indicada para prevenir estas enfermedades. La vacuna no se utiliza para tratar las enfermedades relacionadas con el VPH. Gardasil 9 no tiene ningún efecto en individuos que ya tienen una infección persistente o enfermedad asociada a cualquiera de los tipos del VPH de la vacuna. Sin embargo, en individuos que ya están infectados con uno o más de los tipos del VPH de la vacuna, Gardasil 9 puede proteger todavía frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del VPH de la vacuna.

Gardasil 9 no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cuando un individuo es vacunado con Gardasil 9, el sistema inmunológico (sistema de defensa natural del cuerpo) estimula la producción de anticuerpos contra los 9 tipos de VPH que contiene la vacuna, para ayudar a proteger contra las enfermedades causadas por estos virus.

Se recomienda que si usted o su hijo recibieron una primera dosis de Gardasil 9 completen el régimen de vacunación con Gardasil 9.

Si usted o su hijo ya han recibido la vacuna frente al VPH, pregunte a su médico si Gardasil 9 es adecuado para usted.

Gardasil 9 debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban Gardasil 9

Usted o su hijo no deben recibir Gardasil 9 si

- es alérgico a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de esta vacuna (enumerados en “los demás componentes son” – ver sección 6).
- desarrolló una reacción alérgica después de recibir una dosis de Gardasil (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) o Gardasil 9.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si usted o su hijo/a:

- tiene un trastorno de la coagulación (una enfermedad que haga sangrar más de lo normal), por ejemplo hemofilia.
- tiene el sistema inmune debilitado, por ejemplo debido a una alteración genética, infección por VIH o medicamentos que afecten al sistema inmunológico.
- padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

Después de cualquier inyección con aguja puede producirse, principalmente en adolescentes, desfallecimiento, algunas veces acompañado de caída. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

Como con cualquier vacuna, Gardasil 9 no asegura una protección completa de los vacunados.

Gardasil 9 no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las medidas adecuadas para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. Si usted es una mujer **debería seguir los consejos de su médico acerca de la prueba Papanicolaou/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.**

Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre Gardasil 9

Actualmente se desconoce la duración de la protección. Están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si sería necesaria una dosis de recuerdo.

Uso de Gardasil 9 con otros medicamentos o vacunas

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a están utilizando, han utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Gardasil 9 puede administrarse 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) durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

Gardasil 9 puede no tener un efecto óptimo si se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

Los anticonceptivos orales (por ejemplo la píldora) no redujeron la protección obtenida con Gardasil 9.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. La información procedente de mujeres embarazadas vacunadas con Gardasil 9 no muestra un mayor riesgo de abortos espontáneos o de bebés con malformaciones congénitas.

No obstante, si está embarazada o se queda embarazada durante el regimen de vacunación, se recomienda posponer o interrumpir la vacunación hasta que deje de estar embarazada.

Gardasil 9 se puede administrar a mujeres en periodo de lactancia o que vayan a estarlo.

Conducción y uso de máquinas

Gardasil 9 puede afectar leve y temporalmente la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

Gardasil 9 contiene cloruro de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra Gardasil 9

Su médico le administrará Gardasil 9 mediante una inyección.

Gardasil 9 está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 9 años de edad en adelante.

Si tiene de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección

Gardasil 9 se puede administrar siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada
- Segunda inyección: administrada entre los 5 y los 13 meses después de la primera inyección.
Si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses tras la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Gardasil 9 se puede administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Si tiene 15 años de edad o más en el momento de la primera inyección

Gardasil 9 se debe administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil 9 completen el ciclo de vacunación con Gardasil 9.

Gardasil 9 se administrará como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo, preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

Si olvidó una dosis de Gardasil 9

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada.

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de Gardasil 9, la

finalización del régimen de vacunación debe realizarse con Gardasil 9 y no con otra vacuna frente al VPH.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas y medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de Gardasil 9:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el lugar de la inyección: (dolor, hinchazón y enrojecimiento) y dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el sitio de inyección: (cardenales y picor), fiebre, cansancio (fatiga), mareo y náuseas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): glanglios inflamados (cuello, axilas o ingle), ronchas (urticaria), desmayo algunas veces acompañado de temblores o rigidez, vómitos, dolor en las articulaciones, dolor en los músculos, cansancio o debilidad inusuales, escalofríos, malestar general, masa (nódulo) en la zona de inyección.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): reacciones alérgicas.

Frecuencia no conocida (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones alérgicas graves (reacción anafiláctica).

Cuando Gardasil 9 se administra con una vacuna de refuerzo combinada que contiene difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), en la misma visita, se han observado más casos de hinchazón en el lugar de inyección.

Se han reportado desmayos, algunas veces acompañado de temblores o rigidez. Aunque los episodios de desmayos son poco frecuentes, se debe observar a los pacientes durante 15 minutos después que reciban la vacuna frente a VPH.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados con GARDASIL o SILGARD y pueden también observarse después de recibir GARDASIL 9:

Reacciones alérgicas, que pueden incluir dificultad para respirar y respiración sibilante. Algunas de estas reacciones han sido graves.

Al igual que con otras vacunas, los efectos adversos que han sido comunicados durante el uso general incluyen: debilidad muscular, sensaciones anormales, cosquilleo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo, o confusión (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada); sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal e infección de la piel en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gardasil 9

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta de la jeringa después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gardasil 9

Los principios activos son: proteína no infecciosa altamente purificada para cada tipo del Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

| | |
|---|----------------|
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 6 ^{2,3} | 30 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 11 ^{2,3} | 40 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 16 ^{2,3} | 60 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 18 ^{2,3} | 40 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 31 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 33 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 45 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 52 ^{2,3} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ Tipo 58 ^{2,3} | 20 microgramos |

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²Proteína 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.

³adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (0,5 miligramos de Al).

Se incluye hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo a la vacuna como un adyuvante. Los adyuvantes se incluyen para mejorar la respuesta inmune de las vacunas.

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son: cloruro sódico, histidina, polisorbato 80 (E 433), bórax (E 285) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de Gardasil 9 suspensión inyectable contiene 0,5 ml.

Antes de agitar, Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Despues de una agitación vigorosa, es un líquido blanco y turbio.

Gardasil 9 está disponible en envases de 1 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
ddoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
ddoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
ddoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
ddoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
ddoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpc.italy@msd.com

Kύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada:

- Antes de la agitación Gardasil 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien la jeringa precargada antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas y/o si aparece decoloración
- Elija la aguja más apropiada para asegurar una administración intramuscular (IM) en función del tamaño y el peso del individuo.
- En envases con agujas, se suministran 2 agujas de diferente longitud por jeringa.
- Fije la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa conforme al protocolo estándar.

- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa recomendada de la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.