

# COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2009/02  
16 de febrero de 2009

## NOTA INFORMATIVA

### SEGURIDAD DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ▲GARDASIL®

El Ministerio de Sanidad y Consumo, de acuerdo con las Comunidades Autónomas, ordenó el 9 de febrero la suspensión de la administración, distribución y dispensación del lote NH52670 de la vacuna frente al virus del papiloma humano de la marca Gardasil®. Esta medida se adoptó por precaución tras la comunicación en la Comunidad Autónoma Valenciana de 2 casos de adolescentes que experimentaron crisis convulsivas severas inmediatamente tras la administración de la segunda dosis de dicha vacuna.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha realizado desde entonces una revisión exhaustiva de toda la información disponible en relación con la calidad y la seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano. En esta nota informativa se da cuenta de las conclusiones preliminares y de las actuaciones que se han llevado a cabo.

#### Situación administrativa de Gardasil®

El medicamento Gardasil® se autorizó como vacuna frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 virus del papiloma humano el 10 de octubre de 2006 por la Comisión Europea, después de obtener el dictamen favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La vacuna contiene 4 proteínas L1 no infecciosas del virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16 y 18 y se encuentra indicada para la prevención de las lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), cáncer cervical y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionados causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano.

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de Gardasil® en mujeres adultas de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de Gardasil® en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad. El régimen de vacunación consiste en la administración de 3 dosis separadas. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año.

En octubre de 2007 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, tras revisar la propuesta realizada por la Comisión de Salud Pública acordó, en el marco de las estrategias de prevención del cáncer de cérvix, incluir la vacunación sistemática frente al virus del papiloma

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"  
C/Campezo nº 1 Edf. 8-3ª  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 53 30 y 31  
FAX: 91 822 53 36



humano de las niñas de una única cohorte, a elegir entre los 11 y 14 años de edad, y a implantar antes de finales de 2010, en función de las necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación de cada Comunidad Autónoma y de las disponibilidades de vacunas.

### **Reacciones adversas asociadas a Gardasil®**

En la ficha técnica de Gardasil® se describen las reacciones adversas conocidas para este medicamento y que incluyen: pirexia y eritema, dolor, e hinchazón en el punto de inyección, como muy frecuentes y otras menos frecuentes como linfadenopatía, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Guillain-Barré, mareo, dolor de cabeza, síncope, artralgia, mialgia, astenia, fatiga y malestar general. En relación con la posibilidad de aparición de un síncope, la ficha técnica advierte:

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

Actualmente, el Sistema Español de Farmacovigilancia (<http://www.agemed.es/ciudadanos/docs/sefv-ciudadanos.pdf>) tiene registradas 103 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas con el Gardasil®, realizadas tanto por profesionales sanitarios como por la propia industria farmacéutica a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. De éstas, 35 se han calificado como graves, aunque en su mayoría no requirieron hospitalización. La notificación de una sospecha de reacción adversa no implica necesariamente que exista una relación de causalidad entre el medicamento considerado sospechoso y el acontecimiento clínico. Por otra parte, el número y la gravedad de los casos sospechosos entran dentro de lo esperado para un medicamento que se está administrando a decenas de miles de personas. En España se han distribuido 1.146.000 dosis de esta vacuna de las cuales 316.321 lo fueron en el 2007 y 830.000 dosis en el 2008.

Entre los casos comunicados hay 5 con convulsiones. De estos, 2 de ellos responden a un cuadro conocido para ésta y otras vacunas que se administran en adolescentes y adultos jóvenes, y que son consecuencia de un síncope (desvanecimiento por bajada de la tensión arterial). Estos casos se consideran más relacionados con la administración del producto (como con cualquier administración parenteral) que con el medicamento en sí. En un tercer caso se comunicó una convulsión que apareció cinco días después de la administración en una paciente con antecedentes de trastornos neurológicos. Finalmente, se encuentran los dos casos de las niñas hospitalizadas en la Comunidad Valenciana, que actualmente siguen investigándose tratando de establecer su grado de relación con la vacunación y la posible existencia de causas alternativas que expliquen el cuadro clínico.

Tras la comunicación de los casos de la Comunidad Valenciana, la AEMPS ha analizado todos los casos de convulsiones incluidos en la base de datos Europea de notificación de sospechas de reacciones (*Eudravigilance*) y la mayoría están asociados a síncope, son transitorios, y ningún caso ha tenido la gravedad ni el curso clínico de las niñas de la Comunidad Valenciana. En este sentido, se debe considerar que estos dos casos son atípicos respecto a lo que hoy día se conoce con las vacunas frente al virus del papiloma humano.



### **Calidad del lote NH52670 de la vacuna**

El lote NH52670 corresponde a una identificación de lote de empaquetamiento y procede del lote de llenado 1647U. El lote 1647U se fabricó en Octubre de 2007 y de acuerdo con la información que consta en los protocolos de producción y control cumplía con todas las especificaciones y controles autorizados. Esta documentación fue revisada por el Laboratorio Oficial de Control del Reino Unido (*National Institute for Biological Standards and Control*) que realizó los ensayos requeridos por el “*European Directorate for the Quality of Medicines*” para comprobar la adecuada calidad del lote. En base a estas comprobaciones el mencionado laboratorio emitió, con fecha 25 de Abril de 2008, un certificado de liberación de lote (*EC/EEA Oficial Control Authority Batch Release Certificate*) indicando que cumplía con todos los requisitos de la Farmacopea Europea y de la autorización de comercialización. La AEMPS recibió los protocolos de producción y control del lote NH52670 y el correspondiente certificado de liberación de lote, autorizando la puesta en el mercado español del lote NH52670, el 26 de Agosto de 2008.

Tras la recepción de las muestras enviadas desde Valencia se ha realizado una nueva revisión de los datos de producción y control sin que se haya encontrado por el momento ninguna anomalía desde el punto de vista de calidad.

El lote consta de 235.861 dosis de las cuales 75.582 se encuentran en España y el resto en varios países europeos (Francia, 83.681 dosis; Alemania, 35.730 dosis; Suiza, 20.050 dosis; Holanda, 13.413; e Italia, 6.408 dosis). Como se ha mencionado anteriormente, ninguno de estos países ha comunicado casos similares a los descritos en la Comunidad Valenciana.

### **Actuaciones administrativas llevadas a cabo por la AEMPS**

1. El día 9 de febrero, el Ministerio de Sanidad y Consumo, de acuerdo con las Comunidades Autónomas y tras una reunión extraordinaria de la Comisión de Salud Pública, ordenó, como medida de precaución, la suspensión temporal de la administración del lote NH52670 de la marca Gardasil®. La AEMPS emitió a través del sistema nacional de transmisión de alertas de calidad, una nota informativa en la que se comunicó dicha medida y se suspendió la distribución y dispensación del lote NH52670 mientras se realizaba la investigación de farmacovigilancia y de la calidad del lote.
2. El día 9 de febrero se envió una comunicación de farmacovigilancia a todos los Estados miembros de la UE, en la cual se daba cuenta de la notificación de dos casos de convulsiones no sincopales y se solicitaba información sobre casos similares. Las respuestas de los países están siendo analizadas, pero se puede adelantar que no hay ningún caso similar a los comunicados en Valencia.
3. El día 11 de febrero, la AEMPS instó al Comité de Medicamentos de Uso Humano y su Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia a que incluyera esta alerta en el orden del día de la reunión que, tendrá lugar en la Agencia Europea de Medicamentos en Londres el 16-19 de febrero.
4. El día 13 de febrero la AEMPS notificó a través del sistema de alertas de calidad (nacional e internacional) que se considera necesario mantener la inmovilización del lote NH52670, aunque por el momento no se ha detectado ningún defecto de calidad en el mismo.



## Conclusiones

1. **Las convulsiones sincopales asociadas a la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano están bien descritas. En la ficha técnica actual se advierte de la posibilidad de síncope y en enero de 2009 se aprobó en la UE reforzar el mensaje.**
2. **Los casos notificados hasta ahora al Sistema Español de Farmacovigilancia forman parte de lo esperado para un medicamento al que se han expuesto decenas de miles de personas desde su comercialización. En todo caso, el Sistema Español de Farmacovigilancia, a través de su red autonómica de centros de farmacovigilancia, coordinados por la AEMPS, mantiene una vigilancia continua de las reacciones adversas a todos los medicamentos, y evalúa periódicamente todas las señales que se consideran relevantes.**
3. **Después de realizada la evaluación de los casos de convulsiones notificados en España y en la Unión Europea, y a la espera de nuevas informaciones, se puede concluir que los 2 casos comunicados en la Comunidad Valenciana son atípicos en el contexto de lo hasta ahora conocido como posibles reacciones adversas asociadas a las vacunas frente al virus del papiloma. Por ello, aunque la estrecha relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición del cuadro clínico sugiere su vinculación, es necesario excluir posibles causas alternativas.**
4. **Los análisis realizados hasta ahora indican que la calidad del lote NH52670 de Gardasil® cumple con las especificaciones técnicas y por el momento no se ha detectado ninguna anomalía.**
5. **A la vista de los datos actualmente disponibles, y en tanto no se complete la evaluación actualmente en marcha, se concluye que no existe suficiente evidencia científica para establecer la relación de causalidad entre la administración de la vacuna y la aparición de convulsiones severas no sincopales.**

La AEMPS, en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos y la red de agencias europeas, continuará realizando una exhaustiva revisión de toda la información disponible sobre la seguridad de la vacuna, en el seno del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia y del Comité de Medicamentos de Uso Humano, y mantendrá informados a los profesionales sanitarios y usuarios sobre los resultados de la misma. En tanto estas investigaciones no concluyan, la AEMPS, aplicando el principio de precaución, respalda la decisión de los responsables de Salud Pública de mantener inmovilizado el lote involucrado y de seguir con normalidad el programa de vacunaciones.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#).

EL SUBDIRECTOR GENERAL  
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón