

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar GARDASIL de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de GARDASIL.

GARDASIL®

[Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18)]

Suspensión para inyección intramuscular.

Aprobación inicial en EE. UU.: 2006.

INDICACIONES Y USO

GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna:

- Cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano causado por los tipos 16 y 18 del VPH (1.1)
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH (1.1)

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS) (1.1)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 (1.1)
- Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) grado 2 y grado 3 (1.1)
- Neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) grado 2 y grado 3 (1.1)
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3 (1.1)

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

- Cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH (1.2)
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH (1.2)

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3. (1.2)

Limitaciones del uso y la eficacia de GARDASIL:

- GARDASIL no elimina la necesidad de que las mujeres continúen sometiéndose a las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino recomendadas. (1.3, 17)
- Las personas que reciben GARDASIL no deben interrumpir las pruebas de detección de cáncer anal si así lo ha recomendado un profesional sanitario. (1.3, 17)
- No se ha demostrado que GARDASIL proporcione protección contra la enfermedad causada por los tipos de VPH incluidos en la vacuna y los que no lo están, a los que una persona haya estado expuesta previamente a través de la actividad sexual. (1.3, 14.4, 14.5)
- GARDASIL no está indicado para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervicales, vulvares, vaginales y anales; CIN; VIN; VaIN o AIN. (1.3)
- No se ha demostrado que GARDASIL proteja contra enfermedades causadas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna. (1.3, 14.4, 14.5)

- No todos los cánceres de vulva, vagina y ano son causados por el VPH, y GARDASIL protege únicamente contra aquellos cánceres de vulva, vagina y ano causados por los tipos 16 y 18 del VPH. (1.3)
- GARDASIL no protege contra enfermedades genitales no causadas por el VPH. (1.3)
- La vacunación con GARDASIL puede no proporcionar protección a todos los receptores de la vacuna. (1.3)
- No se ha demostrado que GARDASIL prevenga la CIN 2/3 o lesiones más graves relacionadas con el VPH en mujeres mayores de 26 años. (14.7)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Suspensión de 0,5 ml para inyección intramuscular según el siguiente esquema: 0, 2 meses, 6 meses. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Suspensión inyectable de 0,5 ml en vial monodosis y jeringa precargada. (3, 11)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas graves a la levadura (un componente de la vacuna), o después de una dosis previa de GARDASIL. (4, 11)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Debido a que las personas vacunadas pueden desarrollar síncope, que en ocasiones puede provocar caídas con lesiones, se recomienda observarlas durante 15 minutos después de la administración. Se han notificado casos de síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otros episodios similares a convulsiones, tras la vacunación con GARDASIL. Cuando el síncope se asocia con movimientos tónico-clónicos, la actividad suele ser transitoria y generalmente responde a la restauración de la perfusión cerebral manteniendo la posición supina o de Trendelenburg. (5.1)

La reacción adversa más frecuente fue el dolor de cabeza. Las reacciones adversas comunes (con una frecuencia de al menos el 1,0 % y superior a la del grupo control con AAHS o placebo de solución salina) son fiebre, náuseas, mareos; y dolor, hinchazón, eritema, prurito y hematomas en el lugar de la inyección. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con VAERS al 1-800-822-7967 o www.vaers.hhs.gov.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

GARDASIL puede administrarse concomitantemente con RECOMBIVAX HB® (7.1) o con Menactra y Adacel. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de GARDASIL en las siguientes poblaciones:

- Mujeres embarazadas. Se recomienda a las mujeres que reciben GARDASIL durante el embarazo que se comuniquen con Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231. (8.1)
- Niños menores de 9 años. (8.4)
- Individuos inmunocomprometidos. La respuesta a GARDASIL puede verse disminuida. (8.6)

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 04/2015

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Niñas y mujeres
- 1.2 Niños y hombres
- 1.3 Limitaciones del uso y la eficacia de GARDASIL

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación
- 2.2 Método de administración FORMAS

3 FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Síncope
- 5.2 Manejo de las reacciones alérgicas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior al marketing

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Utilizar con RECOMBIVAX HB
- 7.2 Uso con Menactra y Adacel
- 7.3 Uso con anticonceptivos hormonales
- 7.4 Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos USO

8 EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Personas inmunocomprometidas

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

14.2 Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

14.3 Eficacia profiláctica – Enfermedades anales causadas por tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en Niños y Hombres de 16 a 26 años de edad en el subestudio HSM

14.4 Impacto demográfico en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

14.5 Impacto demográfico en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

14.6 Impacto general en la población

14.7 Estudios en mujeres de 27 a 45 años de edad.

14.8 Inmunogenicidad

14.9 Estudios de seguimiento a largo plazo

14.10 Estudios con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)]

14.11 Estudios con Menactra [vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido meningocócico (grupos A, C, Y y W-135)] y Adacel [vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)]

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN 17.

INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se incluyen en la lista.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Niñas y mujeres

GARDASIL® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna:

- Cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano causado por los tipos 16 y 18 del VPH.
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH.

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3

1.2 Niños y hombres

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

- Cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH.
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH.

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3

1.3 Limitaciones del uso y la eficacia de GARDASIL

El profesional sanitario debe informar a la paciente, a sus padres o al tutor legal de que la vacunación no elimina la necesidad de que las mujeres continúen realizándose las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino recomendadas. Las mujeres que reciben GARDASIL deben seguir realizándose las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino según el protocolo estándar. [Consulte la información de asesoramiento al paciente (17).]

Las personas que reciben GARDASIL no deben interrumpir las pruebas de detección de cáncer anal si así lo ha recomendado un profesional sanitario. [Consulte la información de asesoramiento al paciente (17).]

No se ha demostrado que GARDASIL proporcione protección contra las enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en las vacunas y los que no están incluidos en ellas, a los que una persona haya estado expuesta previamente a través de la actividad sexual. [Véase Estudios clínicos (14.4, 14.5).]

GARDASIL no está destinado a ser utilizado para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres de cuello uterino, vulva, vagina y ano; CIN; VIN; VaIN; o AIN.

No se ha demostrado que GARDASIL proteja contra enfermedades causadas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna. [Véase Estudios clínicos (14.4, 14.5).]

No todos los cánceres de vulva, vagina y ano son causados por el VPH, y GARDASIL protege únicamente contra aquellos cánceres de vulva, vagina y ano causados por los tipos 16 y 18 del VPH.

GARDASIL no protege contra enfermedades genitales no causadas por el VPH. La vacunación con GARDASIL puede no brindar protección a todas las personas vacunadas.

No se ha demostrado que GARDASIL prevenga la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 2/3 o superior relacionada con el VPH en mujeres mayores de 26 años. [Véase Estudios clínicos (14.7).]

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en una dosis de 0,5 ml según el siguiente esquema: 0, 2 meses, 6 meses. *[[Véase Estudios clínicos (14.8).]*

2.2 Método de administración

Solo para uso intramuscular.

Agitar bien antes de usar. Es necesario agitar a fondo inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna. GARDASIL no debe diluirse ni mezclarse con otras vacunas. Tras agitar a fondo, GARDASIL es un líquido blanco y turbio. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas o cambios de color antes de su administración. No utilice el producto si presenta partículas o si está descolorido.

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Se han notificado casos de síncope tras la vacunación con GARDASIL, que pueden provocar caídas con lesiones; se recomienda observar al paciente durante 15 minutos después de la administración. *[[Véase Advertencias y precauciones (5.1).]* *Uso del vial monodosis*

Extraiga la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial monodosis utilizando una aguja y una jeringa estériles y utilícela de inmediato.

Uso de jeringas precargadas

Este paquete no contiene aguja. Agitar bien antes de usar. Colocar la aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede bien sujeta a la jeringa. Administrar la dosis completa según el protocolo estándar.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

GARDASIL es una suspensión para administración intramuscular disponible en viales monodosis de 0,5 ml y jeringas precargadas. Ver *Descripción (11)* para ver la lista completa de ingredientes.

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas graves a la levadura (un componente de la vacuna), o después de una dosis previa de GARDASIL. *[[Ver descripción (11).]*

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síncope

Debido a que las personas vacunadas pueden sufrir síncope, que en ocasiones puede provocar caídas con lesiones, se recomienda observarlas durante 15 minutos después de la administración. Se han notificado casos de síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otros episodios similares a convulsiones, tras la vacunación con GARDASIL. Cuando el síncope se asocia con movimientos tónico-clónicos, la actividad suele ser transitoria y generalmente responde a la restauración de la perfusión cerebral manteniendo la posición supina o de Trendelenburg.

5.2 Manejo de las reacciones alérgicas

En caso de reacciones anafilácticas tras la administración de GARDASIL, debe estar disponible de inmediato el tratamiento y la supervisión médica adecuados.

6 REACCIONES ADVERSAS

Resumen general de reacciones adversas

Tras la administración de GARDASIL, se produjeron dolor de cabeza, fiebre, náuseas y mareos, así como reacciones locales en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón, eritema, prurito y hematomas).

Se han notificado casos de síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otra actividad similar a una convulsión, tras la vacunación con GARDASIL, y puede provocar caídas con lesiones; se recomienda la observación durante 15 minutos después de la administración. *[[Consulte las advertencias y precauciones (5.1).]*

Se han notificado casos de anafilaxia tras la vacunación con GARDASIL.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudios realizados en niñas y mujeres (de 9 a 45 años de edad) y en niños y hombres (de 9 a 26 años de edad).

En 7 ensayos clínicos (5 controlados con sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo [AAHS], 1 controlado con placebo salino y 1 no controlado), 18.083 personas recibieron GARDASIL o control AAHS o placebo salino el día de la inscripción, y aproximadamente 2 y 6 meses después, y la seguridad se evaluó utilizando vigilancia asistida por tarjetas de informe de vacunación (VRC) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o control AAHS o placebo salino en estas personas. Las personas que fueron monitoreadas utilizando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10.088 personas de 9 a 45 años de edad al momento de la inscripción que recibieron GARDASIL y 7.995 personas que recibieron control AAHS o placebo salino. Pocas personas (0,2 %) interrumpieron debido a reacciones adversas. La distribución racial de las niñas y mujeres de 9 a 26 años en la población de seguridad fue la siguiente: 62,3 % blancas; 17,6 % hispanas (negras y blancas); 6,8% asiáticos; 6,7% otros; 6,4% negros; y 0,3% indígenas americanos. La distribución racial de las mujeres de 24 a 45 años en la población de seguridad del Estudio 6 fue la siguiente: 20,6% blancas; 43,2% hispanas (negras y blancas); 0,2% otras; 4,8% negras; 31,2% asiáticas; y 0,1% indígenas americanas. La distribución racial de los niños y hombres de 9 a 26 años en la población de seguridad fue la siguiente: 42,0% blancos; 19,7% hispanos (negros y blancos); 11,0% asiáticos; 11,2% otros; 15,9% negros; y 0,1% indígenas americanos. *Reacciones adversas comunes en el lugar de la inyección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.*

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas en el lugar de la inyección que se observaron entre los receptores de GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre los receptores del grupo de control AAHS o del placebo de solución salina.

Tabla 1: Reacciones adversas en el lugar de la inyección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.*

Reacción adversa (De 1 a 5 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 5088) %	Control AAHS† (N = 3470) %	Salina Placebo (N = 320) %
<i>Lugar de inyección</i>			
Dolor	83.9	75.4	48.6
Hinchazón	25.4	15.8	7.3
Eritema	24.7	18.4	12.1
Prurito	3.2	2.8	0,6
Hematomas	2.8	3.2	1.6

* Las reacciones adversas en el lugar de la inyección que se observaron entre los receptores de GARDASIL tuvieron una frecuencia de al menos el 1,0% y también una frecuencia mayor que la observada entre los receptores del grupo de control AAHS o del placebo de solución salina.

†Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Reacciones adversas comunes en el lugar de la inyección en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas en el lugar de la inyección que se observaron entre los receptores de GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre los receptores del grupo de control AAHS o del placebo de solución salina.

Tabla 2: Reacciones adversas en el lugar de la inyección en niños y hombres de 9 a 26 años de edad*

Reacción adversa (De 1 a 5 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 3093) %	Control AAHS† (N = 2029) %	Salina Placebo (N = 274) %
<i>Lugar de inyección</i>			
Dolor	61.4	50.8	41.6
Eritema	16.7	14.1	14.5
Hinchazón	13.9	9.6	8.2
Hematoma	1.0	0,3	3.3

* Las reacciones adversas en el lugar de la inyección que se observaron entre los receptores de GARDASIL tuvieron una frecuencia de al menos el 1,0% y también una frecuencia mayor que la observada entre los receptores del grupo de control AAHS o del placebo de solución salina.

†Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Evaluación de las reacciones adversas en el lugar de la inyección según la dosis en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.

En la Tabla 3 se muestra un análisis de las reacciones adversas en el lugar de la inyección en niñas y mujeres según la dosis. De las niñas y mujeres que informaron una reacción en el lugar de la inyección, el 94,3 % consideró que su reacción adversa en el lugar de la inyección fue de intensidad leve o moderada.

Tabla 3: Evaluación posterior a la dosis de las reacciones adversas en el lugar de inyección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (1 a 5

Adverso Reacción	GARDASIL (% de ocurrencia)			Control AAHS* (% de ocurrencia)			Placebo salino (% de ocurrencia)		
	Correo- dosis 1 norte=5011	Correo- dosis 2 N = 4924	Correo- dosis 3 N = 4818	Correo- dosis 1 N = 3410	Correo- dosis 2 N = 3351	Correo- dosis 3 N = 3295	Correo- dosis 1 N = 315	Correo- dosis 2 N = 301	Correo- dosis 3 N = 300
Dolor	63.4	60.7	62.7	57.0	47.8	49.6	33.7	20.3	27.3
Leve/Moderado	62.5	59.7	61.2	56.6	47.3	48.9	33.3	20.3	27.0
Severo	0,9	1.0	1.5	0,4	0,5	0,6	0,3	0.0	0,3
Hinchazón‡	10.2	12.8	15.1	8.2	7.5	7.6	4.4	3.0	3.3
Leve/Moderado	9.6	11.9	14.2	8.1	7.2	7.3	4.4	3.0	3.3
Severo	0,6	0,8	0,9	0,2	0,2	0,2	0.0	0.0	0.0
Eritema‡	9.2	12.1	14.7	9.8	8.4	8.9	7.3	5.3	5.7
Leve/Moderado	9.0	11.7	14.3	9.5	8.4	8.8	7.3	5.3	5.7
Severo	0,2	0,3	0,4	0,3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

* Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

‡N = Número de individuos con seguimiento

‡La intensidad de la hinchazón y el eritema se midió por tamaño (pulgadas): Leve = 0 a≤1; Moderado = >1 a≤2; Grave = >2.

Evaluación de las reacciones adversas en el lugar de la inyección según la dosis en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.

En la Tabla 4 se muestra un análisis de las reacciones adversas en el lugar de la inyección en niños y hombres según la dosis. De los niños y hombres que informaron una reacción en el lugar de la inyección, el 96,4% consideró que su reacción adversa en el lugar de la inyección fue de intensidad leve o moderada.

Tabla 4: Evaluación posterior a la dosis de las reacciones adversas en el lugar de inyección en niños y hombres de 9 a 26 años de edad (1 a 5 días)

Adverso Reacción	GARDASIL (% de ocurrencia)			Control AAHS* (% de ocurrencia)			Placebo salino (% de ocurrencia)		
	Correo- dosis 1 norte=3003	Correo- dosis 2 N = 2898	Correo- dosis 3 N = 2826	Correo- dosis 1 N = 1950	Correo- dosis 2 N = 1854	Correo- dosis 3 N = 1799	Correo- dosis 1 N = 269	Correo- dosis 2 N = 263	Correo- dosis 3 N = 259
Dolor	44.7	36.9	34.4	38.4	28.2	25.8	27.5	20.5	16.2
Leve/Moderado	44.5	36.4	34.1	37.9	28.2	25.5	27.5	20.2	16.2
Severo	0,2	0,5	0,3	0,4	0.1	0,3	0.0	0,4	0.0
Hinchazón‡	5.6	6.6	7.7	5.6	4.5	4.1	4.8	1.5	3.5
Leve/Moderado	5.3	6.2	7.1	5.4	4.5	4.0	4.8	1.5	3.1
Severo	0,2	0,3	0,5	0,2	0.0	0.1	0.0	0.0	0,4
Eritema‡	7.2	8.0	8.7	8.3	6.3	5.7	7.1	5.7	5.0
Leve/Moderado	6.8	7.7	8.3	8.0	6.2	5.6	7.1	5.7	5.0
Severo	0,3	0,2	0,3	0,2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

* Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

‡N = Número de individuos con seguimiento

‡La intensidad de la hinchazón y el eritema se midió por tamaño (pulgadas): Leve = 0 a≤1; Moderado = >1 a≤2; Grave = >2.

Reacciones adversas sistémicas comunes en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.

El dolor de cabeza fue la reacción adversa sistémica más frecuentemente notificada en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 28,2 % y grupo control AAHS o placebo de solución salina = 28,4 %). La fiebre fue la segunda reacción adversa más frecuente.

Se notificaron reacciones adversas sistémicas en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 13,0% y control AAHS o placebo salino = 11,2%).

Las reacciones adversas observadas entre los receptores de GARDASIL, con una frecuencia mayor o igual al 1,0%, donde la incidencia en el grupo de GARDASIL fue mayor o igual a la incidencia en el grupo de control AAHS o placebo de solución salina, se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas sistémicas comunes en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.
(GARDASIL ≥Control)*

Reacciones adversas (De 1 a 15 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 5088) %	Control AAHS o solución salina Placebo (N = 3790) %
Pirexia	13.0	11.2
Náuseas	6.7	6.5
Mareo	4.0	3.7
Diarrea	3.6	3.5
vómitos	2.4	1.9
Tos	2.0	1.5
Dolor de muelas	1.5	1.4
Infección de las vías respiratorias superiores	1.5	1.5
Malestar general	1.4	1.2
Artralgia	1.2	0,9
Insomnio	1.2	0,9
Congestión nasal	1.1	0,9

* Las reacciones adversas en esta tabla son aquellas que se observaron entre los receptores de GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0 % y mayor o igual que las observadas entre los receptores de control AAHS o placebo de solución salina.

†Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Reacciones adversas sistémicas comunes en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.

El dolor de cabeza fue la reacción adversa sistémica más frecuente en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 12,3 % y grupo control AAHS o placebo salino = 11,2 %). La fiebre fue la segunda reacción adversa sistémica más frecuente en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 8,3 % y grupo control AAHS o placebo salino = 6,5 %).

Las reacciones adversas observadas entre los receptores de GARDASIL, con una frecuencia mayor o igual al 1,0%, donde la incidencia en el grupo que recibió GARDASIL fue mayor o igual a la incidencia en el grupo de control AAHS o placebo de solución salina, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas sistémicas comunes en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.
(GARDASIL ≥Control)*

Reacciones adversas (De 1 a 15 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 3093) %	Control AAHS o solución salina Placebo (N = 2303) %
Dolor de cabeza	12.3	11.2
Pirexia	8.3	6.5
Dolor orofaríngeo	2.8	2.1
Diarrea	2.7	2.2
Nasofaringitis	2.6	2.6
Náuseas	2.0	1.0
Infección de las vías respiratorias superiores	1.5	1.0
Dolor abdominal superior	1.4	1.4
Mialgia	1.3	0,7
Mareo	1.2	0,9
vómitos	1.0	0,8

* Las reacciones adversas en esta tabla son aquellas que se observaron entre los receptores de GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0 % y mayor o igual que las observadas entre los receptores de control AAHS o placebo de solución salina.

†Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Evaluación de la fiebre según la dosis en niñas y mujeres. 9 a 26 años de edad

En la Tabla 7 se muestra un análisis de la fiebre en niñas y mujeres según la dosis.

Tabla 7: Evaluación de la fiebre posterior a la administración del fármaco en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.

(De 1 a 5 días después de la vacunación)

	GARDASIL (% de ocurrencia)			Control AAHS* o placebo salino (% de ocurrencia)		
Temperatura (°F)	Postdosis 1 norte±= 4945	Postdosis 2 N = 4804	Postdosis 3 N = 4671	Postdosis 1 N = 3681	Postdosis 2 N = 3564	Postdosis 3 N = 3467
≥100 a <102	3,7	4,1	4,4	3,1	3,8	3,6
≥102	0,3	0,5	0,5	0,2	0,4	0,5

* Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

±N = Número de individuos con seguimiento

Evaluación de la fiebre según la dosis en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.

En la Tabla 8 se muestra un análisis de la fiebre en niños y hombres según la dosis.

Tabla 8: Evaluación de la fiebre posterior a la administración del fármaco en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.

(De 1 a 5 días después de la vacunación)

	GARDASIL (% de ocurrencia)			Control AAHS* o placebo salino (% de ocurrencia)		
Temperatura (°F)	Postdosis 1 norte±= 2972	Postdosis 2 N = 2849	Postdosis 3 N = 2792	Postdosis 1 N = 2194	Postdosis 2 N = 2079	Postdosis 3 N = 2046
≥100 a <102	2,4	2,5	2,3	2,1	2,2	1,6
≥102	0,6	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3

* Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

±N = Número de individuos con seguimiento

Reacciones adversas graves en toda la población del estudio.

En los estudios clínicos, 258 personas (GARDASIL N = 128 o 0,8%; placebo N = 130 o 1,0%) de un total de 29.323 personas (GARDASIL N = 15.706; control AAHS N = 13.023; o placebo salino N = 594) (niñas y mujeres de 9 a 45 años; y niños y hombres de 9 a 26 años) informaron de una reacción adversa sistémica grave.

De la población total del estudio (29 323 individuos), el investigador del estudio consideró que el 0,04 % de las reacciones adversas sistémicas graves notificadas estaban relacionadas con la vacuna. Las reacciones adversas sistémicas graves notificadas con mayor frecuencia (frecuencia de 4 casos o más con GARDASIL, control AAHS, placebo de solución salina o la suma de los tres), independientemente de la causalidad, fueron:

Dolor de cabeza [0,02 % GARDASIL (3 casos) frente a 0,02 % control AAHS (2 casos)],

Gastroenteritis [0,02 % GARDASIL (3 casos) frente a 0,02 % control AAHS (2 casos)],

Apendicitis [0,03 % GARDASIL (5 casos) frente a 0,01 % control AAHS (1 caso)],

Enfermedad inflamatoria pélvica [0,02 % GARDASIL (3 casos) frente a 0,03 % control AAHS (4 casos)],

infección del tracto urinario [0,01 % GARDASIL (2 casos) frente a 0,02 % control AAHS (2 casos)],

neumonía [0,01 % GARDASIL (2 casos) frente a 0,02 % control AAHS (2 casos)],

Pielonefritis [0,01 % GARDASIL (2 casos) frente a 0,02 % control AAHS (3 casos)], embolia

pulmonar [0,01 % GARDASIL (2 casos) frente a 0,02 % control AAHS (2 casos)].

Se notificó un caso (0,006 % GARDASIL; 0,0 % control AAHS o placebo salino) de broncoespasmo y dos casos (0,01 % GARDASIL; 0,0 % control AAHS o placebo salino) de asma como reacciones adversas sistémicas graves que ocurrieron después de cualquier visita de vacunación.

Además, hubo un individuo en los ensayos clínicos, en el grupo que recibió GARDASIL, que informó de dos reacciones adversas graves en el lugar de la inyección (dolor en el lugar de la inyección y limitación del movimiento articular en el lugar de la inyección).

Muertes en toda la población estudiada

En los estudios clínicos, se notificaron 40 muertes (GARDASIL N = 21 o 0,1%; placebo N = 19 o 0,1%) en 29.323 individuos (GARDASIL N = 15.706; control AAHS N = 13.023, placebo salino N = 594) (niñas y mujeres de 9 a 45 años; y niños y hombres de 9 a 26 años). Los eventos notificados fueron consistentes con los eventos esperados en poblaciones sanas de adolescentes y adultos. La causa de muerte más común fue accidente de tráfico (5 individuos que recibieron GARDASIL y 4 individuos que recibieron control AAHS), seguido de sobredosis de drogas/suicidio (2 individuos que recibieron GARDASIL y 6 individuos que recibieron control AAHS), herida de bala (1 individuo que recibió GARDASIL y 3 individuos que recibieron control AAHS) y embolia pulmonar/trombosis venosa profunda (1 individuo que

recibió GARDASIL y 1 individuo que recibió el control AAHS). Además, hubo 2 casos de sepsis, 1 caso de cáncer de páncreas, 1 caso de arritmia, 1 caso de tuberculosis pulmonar, 1 caso de hipertiroidismo, 1 caso de embolia pulmonar postoperatoria e insuficiencia renal aguda, 1 caso de lesión cerebral traumática/paro cardíaco, 1 caso de lupus eritematoso sistémico, 1 caso de accidente cerebrovascular, 1 caso de cáncer de mama y 1 caso de cáncer nasofaríngeo en el grupo que recibió GARDASIL; 1 caso de asfixia, 1 caso de leucemia linfocítica aguda, 1 caso de intoxicación química y 1 caso de isquemia miocárdica en el grupo de control AAHS; y 1 caso de meduloblastoma en el grupo placebo de solución salina.

Trastornos autoinmunes sistémicos en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.

En los estudios clínicos, se evaluó a niñas y mujeres de entre 9 y 26 años para detectar nuevas afecciones médicas que surgieron durante el seguimiento. Las nuevas afecciones médicas potencialmente indicativas de un trastorno autoinmune sistémico observadas en el grupo que recibió GARDASIL, AAHS (control) o placebo salino se muestran en la Tabla 9. Esta población incluye a todas las niñas y mujeres que recibieron al menos una dosis de GARDASIL, AAHS (control) o placebo salino, y de las que se disponía de datos de seguridad.

Tabla 9: Resumen de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad que informaron una afección incidente potencialmente indicativa de un trastorno autoinmune sistémico después de la inscripción en ensayos clínicos de GARDASIL,

Condiciones	GARDASIL (N = 10.706)	Control AAHS* o solución salina Placebo (N = 9412)
	n (%)	n (%)
Artralgia/Artritis/Artropatía†	120 (1.1)	98 (1.0)
Tiroiditis autoinmune	4 (0.0)	1 (0.0)
Enfermedad celiaca	10 (0.1)	6 (0.1)
Diabetes mellitus Eritema nudoso	2 (0.0)	2 (0.0)
dependiente de insulina	2 (0.0)	4 (0.0)
Hipertiroidismo‡	27 (0.3)	21 (0.2)
Hipotiroidismos	35 (0.3)	38 (0.4)
Enfermedad inflamatoria intestinal¶	7 (0.1)	10 (0.1)
Esclerosis múltiple	2 (0.0)	4 (0.0)
Nefritis#	2 (0.0)	5 (0.1)
Neuritis óptica	2 (0.0)	0 (0.0)
Trastorno de pigmentación»	4 (0.0)	3 (0.0)
Soriasis§	13 (0.1)	15 (0.2)
Fenómeno de Raynaud	3 (0.0)	4 (0.0)
Artritis reumatoideª	6 (0.1)	2 (0.0)
Esclerodermia/Morfea	2 (0.0)	1 (0.0)
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0.0)	0 (0.0)
Lupus eritematoso sistémico	1 (0.0)	3 (0.0)
Uveítis	3 (0.0)	1 (0.0)
Todas las condiciones	245 (2.3)	218 (2.3)

* Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

†Artralgia/Artritis/Artropatía incluye los siguientes términos: Artralgia, Artritis, Artritis reactiva y Artropatía.

‡El hipertiroidismo incluye los siguientes términos: enfermedad de Basedow, bocio, bocio nodular tóxico e hipertiroidismo.

§El hipotiroidismo incluye los siguientes términos: hipotiroidismo y tiroiditis.

¶La enfermedad inflamatoria intestinal incluye los siguientes términos: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal.

#La nefritis incluye los siguientes términos: nefritis, glomerulonefritis de lesión mínima, glomerulonefritis proliferativa

»El trastorno de pigmentación incluye los siguientes términos: trastorno de pigmentación, despigmentación de la piel y vitíligo.

§La psoriasis incluye los siguientes términos: psoriasis, psoriasis pustulosa y artropatía psoriásica.

ªLa artritis reumatoide incluye la artritis reumatoide juvenil. Una mujer incluida en el grupo de artritis reumatoide informó que la artritis reumatoide fue un efecto adverso en el día 130.

N = Número de individuos inscritos

n = Número de individuos con nuevas afecciones médicas específicas

NOTA: Aunque una persona pueda tener dos o más afecciones médicas nuevas, se la contabiliza solo una vez dentro de cada categoría. La misma persona puede aparecer en diferentes categorías.

Trastornos autoinmunes sistémicos en niños y hombres de 9 a 26 años de edad.

En los estudios clínicos, se evaluó a niños y hombres de 9 a 26 años de edad para detectar nuevas afecciones médicas que surgieron durante el seguimiento. Las nuevas afecciones médicas potencialmente indicativas de un trastorno autoinmune sistémico observadas en el grupo que recibió GARDASIL o AAHS control o placebo salino son

como se muestra en la Tabla 10. Esta población incluye a todos los niños y hombres que recibieron al menos una dosis de GARDASIL o del control AAHS o placebo salino, y de los que se disponía de datos de seguridad.

Tabla 10: Resumen de niños y hombres de 9 a 26 años de edad que informaron una afección incidente potencialmente indicativa de un trastorno autoinmune sistémico después de la inscripción en ensayos clínicos de GARDASIL,

Independientemente de la causalidad		
Condiciones	GARDASIL (N = 3093)	Control AAHS* o solución salina Placebo (N = 2303)
	n (%)	n (%)
Alopecia areata	2 (0,1)	0 (0,0)
Espondiloartritis anquilosante	1 (0,0)	2 (0,1)
Artralgia/Artritis/Artritis reactiva	30 (1,0)	17 (0,7)
Trombocitopenia autoinmune	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus tipo 1	3 (0,1)	2 (0,1)
Hipertiroidismo	0 (0,0)	1 (0,0)
Hipotiroidismo†	3 (0,1)	0 (0,0)
Enfermedad inflamatoria intestinal‡	1 (0,0)	2 (0,1)
Miocarditis	1 (0,0)	1 (0,0)
Proteinuria	1 (0,0)	0 (0,0)
Soriasis	0 (0,0)	4 (0,2)
Despigmentación de la piel	1 (0,0)	0 (0,0)
Vitíligo	2 (0,1)	5 (0,2)
Todas las condiciones	46 (1,5)	34 (1,5)

* Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

†El hipotiroidismo incluye los siguientes términos: hipotiroidismo y tiroiditis autoinmune.

‡La enfermedad inflamatoria intestinal incluye los siguientes términos: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. N = Número de individuos que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo.

n = Número de individuos con nuevas afecciones médicas específicas

NOTA: Aunque una persona pueda tener dos o más afecciones médicas nuevas, se la contabiliza solo una vez dentro de cada categoría. La misma persona puede aparecer en diferentes categorías.

Seguridad en el uso concomitante con RECOMBIVAX HB® [Vacuna contra la hepatitis B (recombinante) en niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad.

Seguridad de GARDASIL cuando se administra concomitantemente con RECOMBIVAX HB® [La vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] se evaluó en un estudio controlado por AAHS de 1871 niñas y mujeres con una edad media de 20,4 años. [Ver Estudios clínicos (14.10)] La distribución racial de los individuos del estudio fue la siguiente: 61,6 % blancos; 23,8 % de otras razas; 11,9 % negros; 1,6 % hispanos (negros y blancos); 0,8 % asiáticos; y 0,3 % indígenas americanos. Las tasas de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección fueron similares entre las niñas y mujeres que recibieron la vacunación concomitante en comparación con las que recibieron GARDASIL o RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)].

Seguridad en el uso concomitante con Menactra [vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido meningocócico (grupos A, C, Y y W-135)] y Adacel [vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)]

La seguridad de GARDASIL cuando se administra concomitantemente con Menactra [Meningocócico (Grupos A, Se evaluó la vacuna conjugada polisacárida contra el toxoide diftérico (C, Y y W-135) y Adacel [vacuna contra el tétanos, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular adsorbida (Tdap)] en un estudio aleatorio de 1040 niños y niñas con una edad media de 12,6 años. [Ver Estudios Clínicos (14.11)] La distribución racial de los sujetos del estudio fue la siguiente: 77,7% blancos; 1,4% multirraciales; 12,3% negros; 6,8% hispanos (negros y blancos); 1,2% asiáticos; 0,4% indígenas americanos y 0,2% indios.

Se observó un aumento en la inflamación del sitio de inyección de GARDASIL (administración concomitante = 10,9%, no concomitante = 6,9%) cuando se administró junto con Menactra y Adacel, en comparación con la vacunación no concomitante (con un intervalo de un mes). La mayoría de los efectos adversos de inflamación en el sitio de inyección fueron de intensidad leve a moderada.

Seguridad en mujeres de 27 a 45 años de edad.

El perfil de reacciones adversas en mujeres de 27 a 45 años de edad fue comparable al perfil observado en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.

6.2 Experiencia posterior al marketing

Los siguientes efectos adversos se notificaron espontáneamente durante el uso de GARDASIL tras su aprobación. Dado que estos efectos se notificaron de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Embolia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, pancreatitis, vómitos.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, muerte, fatiga, malestar general. Trastornos del sistema inmunitario: enfermedades autoinmunes, reacciones de hipersensibilidad, incluido reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis diseminada aguda, mareos, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, enfermedad de la neurona motora, parálisis, convulsiones, síncope (incluido el síncope asociado con movimientos tónico-clónicos y otra actividad similar a una convulsión) que a veces provoca caídas con lesiones, mielitis transversa.

Infecciones e infestaciones: celulitis. Trastornos

vasculares: trombosis venosa profunda.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Utilizar con RECOMBIVAX HB

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse concomitantemente (en un sitio de inyección diferente) con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)].*[[Ver Estudios clínicos (14.10)].*

7.2 Uso con Menactra y Adacel

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse concomitantemente (en un sitio de inyección diferente) con Menactra [vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido meningocócico (grupos A, C, Y y W-135)] y Adacel [vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)].*[[Ver Estudios Clínicos (14.11)].*

7.3 Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios clínicos realizados con mujeres de entre 16 y 26 años, 13.912 (GARDASIL N = 6952; grupo control AAHS o placebo de solución salina N = 6960) que tuvieron un seguimiento posterior al séptimo mes utilizaron anticonceptivos hormonales durante un total de 33.859 personas-año (65,8% del tiempo total de seguimiento en los estudios).

En un estudio clínico de mujeres de 24 a 45 años, 1357 (GARDASIL N = 690; control AAHS N = 667) que tuvieron seguimiento posterior al mes 7 usaron anticonceptivos hormonales durante un total de 3400 personas-año (31,5 % del tiempo total de seguimiento en el estudio). El uso de anticonceptivos hormonales o la falta de uso de anticonceptivos hormonales entre los participantes del estudio no afectó la respuesta inmune en la población de inmunogenicidad por protocolo (PPI).

7.4 Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Las terapias inmunosupresoras, que incluyen la irradiación, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los fármacos citotóxicos y los corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas), pueden reducir las respuestas inmunitarias a las vacunas.*[[Véase Uso en poblaciones específicas (8.6)].*

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo B:

Se han realizado estudios de reproducción en ratas hembra con dosis equivalentes a la dosis humana recomendada y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad femenina ni daño al feto debido a GARDASIL. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Porque

Los estudios sobre la reproducción en animales no siempre son predictivos de las respuestas en humanos; GARDASIL solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Se realizó una evaluación del efecto de GARDASIL en el desarrollo embrionario-fetal, pre y postdestete utilizando ratas. A un grupo de ratas se le administró GARDASIL dos veces antes de la gestación, durante el período de organogénesis (día 6 de gestación) y en el día 7 de lactancia. A un segundo grupo de ratas preñadas se le administró GARDASIL solo durante el período de organogénesis (día 6 de gestación) y en el día 7 de lactancia. GARDASIL se administró a una dosis de 0,5 mL/rata/ ocasión (120 mcg de proteína total, equivalente a la dosis humana recomendada) mediante inyección intramuscular. No se observaron efectos adversos en el apareamiento, la fertilidad, la gestación, el parto, la lactancia, el desarrollo embrionario-fetal ni en el desarrollo pre y postdestete. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni otras evidencias de teratogénesis en este estudio. Además, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en los signos de desarrollo, el comportamiento, el rendimiento reproductivo ni la fertilidad de la descendencia.

Estudios clínicos en humanos

En los estudios clínicos, las mujeres se sometieron a una prueba de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL. A las mujeres que resultaron embarazadas antes de completar el esquema de 3 dosis de GARDASIL se les indicó que aplazaran la finalización de su esquema de vacunación hasta que se resolviera el embarazo.

GARDASIL no está indicado para mujeres de 27 años o más. Sin embargo, se recopilaron datos de seguridad en mujeres de 16 a 45 años, y 3819 mujeres (GARDASIL N = 1894 frente a grupo control AAHS o placebo de solución salina N = 1925) informaron al menos un embarazo cada una.

La proporción general de embarazos que resultaron en un desenlace adverso, definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas del número total de resultados de embarazos para los que se conocía el resultado (y excluyendo las interrupciones voluntarias del embarazo), fue del 22,6 % (446/1973) en las mujeres que recibieron GARDASIL y del 23,1 % (460/1994) en las mujeres que recibieron el control AAHS o placebo salino.

En total, 55 y 65 mujeres en el grupo que recibió GARDASIL o AAHS control o placebo salino, respectivamente (2,9 % y 3,4 % de todas las mujeres que informaron un embarazo en los respectivos grupos de vacunación), experimentaron una reacción adversa grave durante el embarazo. Los eventos más comunes reportados fueron afecciones que pueden resultar en una cesárea (p. ej., falta de trabajo de parto, presentación anómala, desproporción cefalopélvica), inicio prematuro del trabajo de parto (p. ej., amenaza de aborto, rotura prematura de membranas) y problemas médicos relacionados con el embarazo (p. ej., preeclampsia, hiperémesis). Las proporciones de mujeres embarazadas que experimentaron tales eventos fueron comparables entre los grupos que recibieron GARDASIL y AAHS control o placebo salino.

Se registraron 45 casos de anomalías congénitas en embarazos de mujeres que recibieron GARDASIL y 34 casos de anomalías congénitas en embarazos de mujeres que recibieron el control AAHS o placebo de solución salina.

Se realizaron subanálisis adicionales para evaluar los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días después de la administración de una dosis de GARDASIL o control AAHS o placebo salino. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días posteriores a la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 1 caso de anomalía congénita en el grupo que recibió control AAHS o placebo salino. Las anomalías congénitas observadas en los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días posteriores a la vacunación incluyeron estenosis pilórica, megacolon congénito, hidronefrosis congénita, displasia de cadera y pie zambo. Por el contrario, en los embarazos con inicio más de 30 días después de la vacunación, se observaron 40 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 33 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió control AAHS o placebo salino.

Se recomienda a las mujeres que reciben GARDASIL durante el embarazo que se comuniquen con Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con VAERS al 1-800-822-7967 o www.vaers.hhs.gov.

8.3 Madres lactantes

Mujeres de 16 a 45 años de edad

Se desconoce si GARDASIL se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución al administrar GARDASIL a una mujer lactante.

Se administró GARDASIL o el control AAHS a un total de 1133 mujeres (vacuna N = 582, control AAHS N = 551) durante los estudios clínicos de fase 3 pertinentes.

En total, 27 y 13 lactantes de mujeres que recibieron GARDASIL o AAHS de control, respectivamente (lo que representa el 4,6 % y el 2,4 % del número total de mujeres que estaban amamantando durante el período en el que recibieron GARDASIL o AAHS de control, respectivamente), experimentaron una reacción adversa grave.

En un análisis post hoc de estudios clínicos, un mayor número de lactantes (n = 7) cuyas madres recibieron GARDASIL presentaron enfermedades respiratorias agudas dentro de los 30 días posteriores a la vacunación de la madre en comparación con los lactantes (n = 2) cuyas madres recibieron el control AAHS.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 9 años.

8.5 Uso geriátrico

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de GARDASIL en la población geriátrica, definida como personas de 65 años o más.

8.6 Personas inmunocomprometidas

La respuesta inmunológica a GARDASIL puede verse disminuida en individuos inmunocomprometidos. *[[Ver Interacciones farmacológicas (7.4)].*

10 SOBREDOSIS

Se han reportado casos de administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de efectos adversos notificados en casos de sobredosis fue comparable al de las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

11 DESCRIPCIÓN

GARDASIL, vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18), es una vacuna recombinante tetravalente no infecciosa preparada a partir de partículas similares a virus (VLP) purificadas de la proteína principal de la cápside (L1) de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones separadas en un sistema recombinante. *Saccharomyces cerevisiae* se autoensamblaron en VLPs. El proceso de fermentación implica el crecimiento de *S. cerevisiae* en medios de fermentación químicamente definidos que incluyen vitaminas, aminoácidos, sales minerales y carbohidratos. Las VLP se liberan de las células de levadura mediante lisis celular y se purifican mediante una serie de métodos químicos y físicos. Las VLP purificadas se adsorben en un adyuvante preformado que contiene aluminio (hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo). La vacuna tetravalente contra el VPH basada en VLP es una suspensión líquida estéril que se prepara combinando las VLP adsorbidas de cada tipo de VPH con cantidades adicionales del adyuvante que contiene aluminio y el tampón de purificación final.

GARDASIL es una suspensión estéril para administración intramuscular. Cada dosis de 0,5 ml contiene aproximadamente 20 mcg de proteína L1 del VPH 6, 40 mcg de proteína L1 del VPH 11, 40 mcg de proteína L1 del VPH 16 y 20 mcg de proteína L1 del VPH 18.

Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna contiene aproximadamente 225 mcg de aluminio (como adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo), 9,56 mg de cloruro de sodio, 0,78 mg de L-histidina, 50 mcg de polisorbato 80, 35 mcg de borato de sodio, <7 mcg de proteína de levadura por dosis y agua para inyección. El producto no contiene conservantes ni antibióticos.

Tras una agitación exhaustiva, GARDASIL se convierte en un líquido blanco y turbio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El VPH solo infecta a los seres humanos. Estudios en animales con papilomavirus animales análogos sugieren que la eficacia de las vacunas VLP L1 podría implicar el desarrollo de respuestas inmunitarias humores. Los seres humanos desarrollan una respuesta inmunitaria humoral a la vacuna, aunque se desconoce el mecanismo exacto de protección.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

No se ha evaluado el potencial de GARDASIL para causar carcinogenicidad o genotoxicidad. La administración de GARDASIL a ratas hembras en una dosis de 120 mcg de proteína total, equivalente a la dosis recomendada para humanos, no tuvo efectos sobre el rendimiento reproductivo, la fertilidad ni la supervivencia embrionaria/fetal.

Se estudió el efecto de GARDASIL sobre la fertilidad masculina en ratas macho a una dosis intramuscular de 0,5 mL/rata/ ocasión (120 mcg de proteína total, equivalente a la dosis recomendada en humanos). A un grupo de ratas macho se le administró GARDASIL una vez, 3 días antes de la cohabitación, y a un segundo grupo se le administró GARDASIL tres veces, a las 6 semanas, 3 semanas y 3 días antes de la cohabitación. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre el rendimiento reproductivo, incluyendo la fertilidad, el recuento de espermatozoides y la motilidad espermática. Tampoco se observaron cambios macroscópicos, histomorfológicos ni de peso en los testículos relacionados con el tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

CIN 2/3 y AIS son precursores inmediatos y necesarios del carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma de cuello uterino, respectivamente. Se ha demostrado que su detección y extirpación previenen el cáncer; por lo tanto, sirven como marcadores indirectos para la prevención del cáncer de cuello uterino. En los estudios clínicos realizados en niñas y mujeres de 16 a 26 años, los casos de CIN 2/3 y AIS fueron los criterios de valoración de eficacia para evaluar la prevención del cáncer de cuello uterino. Además, los casos de VIN 2/3 y VaIN 2/3 fueron los criterios de valoración de eficacia para evaluar la prevención de los cánceres vulvares y vaginales relacionados con el VPH, y la observación de lesiones genitales externas fueron los criterios de valoración de eficacia para la prevención de las verrugas genitales.

En estudios clínicos realizados en niños y hombres de 16 a 26 años, la eficacia se evaluó mediante los siguientes criterios de valoración: verrugas genitales externas y neoplasia intraepitelial peneana/perineal/perianal (PIN) grados 1/2/3 o cáncer peneano/perineal/perianal. Además, los casos de neoplasia intraepitelial anal (AIN) grados 1/2/3 y cáncer anal conformaron el criterio de valoración compuesto de eficacia utilizado para evaluar la prevención del cáncer anal relacionado con el VPH.

La infección anal por VPH, la neoplasia intraepitelial anal (NIA) y el cáncer anal no fueron criterios de valoración en los estudios realizados en mujeres. La similitud de la enfermedad anal relacionada con el VPH en hombres y mujeres respalda la extensión de la indicación de prevención de la NIA y el cáncer anal a las mujeres.

La eficacia se evaluó en 6 estudios clínicos de fase 2 y 3, controlados por AAHS, doble ciego y aleatorizados. El primer estudio de fase 2 evaluó el componente VPH 16 de GARDASIL (Estudio 1, N = 2391 niñas y mujeres de 16 a 26 años) y el segundo evaluó todos los componentes de GARDASIL (Estudio 2, N = 551 niñas y mujeres de 16 a 26 años). Dos estudios de fase 3 evaluaron GARDASIL en 5442 (Estudio 3) y 12 157 (Estudio 4) niñas y mujeres de 16 a 26 años. Un tercer estudio de fase 3, el Estudio 5, evaluó GARDASIL en 4055 niños y hombres de 16 a 26 años, incluyendo un subconjunto de 598 hombres (GARDASIL = 299; placebo = 299) que se identificaron como hombres que tienen sexo con hombres (población HSH). Un cuarto estudio de fase 3, el Estudio 6, evaluó GARDASIL en 3817 mujeres de 24 a 45 años. En conjunto, estos seis estudios evaluaron a 28 413 individuos (20 541 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad al momento de la inscripción con una edad media de 20,0 años, 4055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad al momento de la inscripción con una edad media de 20,5 años, y 3817 mujeres de 24 a 45 años de edad al momento de la inscripción con una edad media de 34,3 años). La distribución racial de las niñas y mujeres de 16 a 26 años en los ensayos clínicos fue la siguiente: 70,4 % blancas; 12,2 % hispanas (negras y blancas); 8,8 % otras; 4,6 % negras; 3,8 % asiáticas; y 0,2 % indígenas americanas. La distribución racial de los niños y hombres de 16 a 26 años en los ensayos clínicos fue la siguiente: 35,2 % blancos; 20,5 % hispanos (negros y blancos); 14,4 % otras; 19,8 % negros; 10,0 % asiáticos; y 0,1 % indígenas americanas. La distribución racial de las mujeres de 24 a 45 años en los ensayos clínicos fue la siguiente: 20,6 % blancas; 43,2 % hispanas (negras y blancas); 0,2 % otras; 4,8 % negras; 31,2 % asiáticas; y 0,1 % indígenas americanas.

La duración media del seguimiento fue de 4,0, 3,0, 3,0, 3,0, 2,3 y 4,0 años para el Estudio 1, el Estudio 2 y el Estudio 3. Los estudios 3, 4, 5 y 6, respectivamente, correspondieron a los participantes. Los individuos recibieron la vacuna o el control AAHS el día de la inscripción y a los 2 y 6 meses posteriores. La eficacia se analizó para cada estudio individualmente y para todos los estudios en niñas y mujeres en conjunto, de acuerdo con un plan clínico prospectivo.

En general, el 73% de las niñas y mujeres de entre 16 y 26 años, el 67% de las mujeres de entre 24 y 45 años, y el 83% de los niños y hombres de entre 16 y 26 años no habían estado expuestos previamente a ninguno de los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna (es decir, con resultado negativo en la prueba de PCR [reacción en cadena de la polimerasa] y seronegativo para los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna) al momento de la inscripción.

Un total del 27% de las niñas y mujeres de 16 a 26 años, el 33% de las mujeres de 24 a 45 años y el 17% de los niños y hombres de 16 a 26 años presentaban evidencia de exposición previa o infección activa con al menos 1 de los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna. Entre estas personas, el 74% de las niñas y mujeres de 16 a 26 años, el 71% de las mujeres de 24 a 45 años y el 78% de los niños y hombres de 16 a 26 años presentaban evidencia de exposición previa o infección activa con solo 1 de los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna y eran vírgenes (PCR negativa y seronegativos) a los 3 tipos restantes.

En personas de entre 24 y 45 años, el 0,4% había estado expuesto a los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna.

En individuos que no habían estado expuestos previamente (PCR negativa y seronegativa) a ninguno de los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna, se consideraron como criterios de valoración la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), las verrugas genitales, la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) y la infección persistente causada por cualquiera de los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Entre las personas que dieron positivo (PCR positivo y/o seropositivo) para un tipo de VPH vacunal en el día 1. Los resultados relacionados con ese tipo no se incluyeron en los análisis de eficacia profiláctica. Se contabilizaron los resultados relacionados con los demás tipos para los que el individuo no había recibido tratamiento previo (PCR negativa y seronegativa).

Por ejemplo, en individuos que dieron positivo para VPH 18 (PCR positiva y/o seropositivo) el Día 1, las lesiones causadas por VPH 18 no se contabilizaron en las evaluaciones de eficacia profiláctica. Las lesiones causadas por VPH 6, 11 y 16 sí se incluyeron en dichas evaluaciones. Se utilizó el mismo enfoque para los demás tipos.

14.1 Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

GARDASIL se administró sin una evaluación previa de la presencia de infección por VPH, y los ensayos de eficacia permitieron la inscripción de niñas y mujeres independientemente de su estado basal de VPH (es decir, estado de PCR o serología). Las niñas y mujeres con infección por VPH actual o previa con un tipo de VPH incluido en la vacuna no fueron elegibles para las evaluaciones de eficacia profiláctica para ese tipo.

Los análisis primarios de eficacia con respecto a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 se realizaron en la población de eficacia por protocolo (PPE), que consistió en niñas y mujeres que recibieron las 3 vacunas dentro del año posterior a la inscripción, no presentaron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no habían estado expuestas previamente (PCR negativa en muestras cervicovaginales y seronegativas) a los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis (mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de CIN (cualquier grado, incluyendo CIN 2/3); AIS; verrugas genitales; VIN (cualquier grado); y VaIN (cualquier grado) relacionados con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 de la vacuna en aquellos que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio (Tabla 11).

Además, las niñas y mujeres que ya estaban infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidas contra las lesiones cervicales precancerosas y las lesiones genitales externas causadas por los otros tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Tabla 11: Análisis de la eficacia de GARDASIL en el EPI*Población de niñas y mujeres de 16 a 26 años para

Tipos de VPH cubiertos por la vacuna					
Población	GARDASIL		Control AAHS		% de eficacia (IC del 95 %)
	norte	Número de casos	norte	Número de casos	
CIN 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16 o 18					
Estudio 1*	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Estudio 2	231	0	230	1	100.0 (-3744.9, 100.0)
Estudio 3	2201	0	2222	36	100.0 (89.2, 100.0)
Estudio 4	5306	2	5262	63	96,9 (88,2, 99,6)
Protocolos combinados§	8493	2	8464	112	98,2 (93,5, 99,8)
CIN 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16					
Protocolos combinados§	7402	2	7205	93	97,9 (92,3, 99,8)
CIN 2/3 o AIS relacionados con el VPH 18					
Protocolos combinados§	7382	0	7316	29	100.0 (86.6, 100.0)
VIN 2/3 relacionado con el VPH 16 o 18					
Estudio 2	231	0	230	0	No calculado
Estudio 3	2219	0	2239	6	100.0 (14.4, 100.0)
Estudio 4	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
Protocolos combinados§	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
VaIN 2/3 relacionado con el VPH 16 o 18					
Estudio 2	231	0	230	0	No calculado
Estudio 3	2219	0	2239	5	100.0 (-10.1, 100.0)
Estudio 4	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
Protocolos combinados§	7772	0	7744	9	100.0 (49.5, 100.0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) o AIS relacionados con los VPH 6, 11, 16 o 18					
Estudio 2	235	0	233	3	100.0 (-138.4, 100.0)
Estudio 3	2241	0	2258	77	100.0 (95.1, 100.0)
Estudio 4	5388	9	5374	145	93,8 (88,0, 97,2)
Protocolos combinados§	7864	9	7865	225	96,0 (92,3, 98,2)
Verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18.					
Estudio 2	235	0	233	3	100.0 (-139.5, 100.0)
Estudio 3	2261	0	2279	58	100.0 (93.5, 100.0)
Estudio 4	5404	2	5390	132	98,5 (94,5, 99,8)
Protocolos combinados§	7900	2	7902	193	99,0 (96,2, 99,9)
Verrugas genitales relacionadas con los VPH 6 y 11					
Protocolos combinados§	6932	2	6856	189	99,0 (96,2, 99,9)

* La población PPE consistió en individuos que recibieron las 3 vacunas dentro de 1 año de inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no habían estado expuestos (PCR negativa y seronegativa) al tipo o tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

†Consulte la Tabla 14 para ver el análisis del impacto de la vacuna en la población general.

‡Se evaluó únicamente el componente de la vacuna VLP L1 del VPH 16 de GARDASIL.

§Los análisis de los ensayos combinados se planificaron prospectivamente e incluyeron el uso de criterios de inclusión en el estudio similares. N =

Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7.

IC = Intervalo de confianza

Nota 1: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza se ajustan según el tiempo de seguimiento por persona.

Nota 2: El primer análisis de la tabla (es decir, CIN 2/3, AIS o peor relacionado con el VPH 16 o 18) fue el criterio de valoración principal del plan de desarrollo de la vacuna.

Nota 3: La tabla 11 no incluye los casos debidos a tipos de VPH no incluidos en la vacuna. Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

En una fase de extensión del Estudio 2, que incluyó datos hasta el mes 60, se observó una eficacia profiláctica del 100 % (IC del 95 %: 12,3 %, 100,0 %) contra la enfermedad cervical y genital general relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 entre las niñas y mujeres de la población por protocolo que no habían estado expuestas a los tipos de VPH relevantes. GARDASIL fue eficaz contra la enfermedad por VPH causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres que no habían estado expuestas a esos tipos específicos de VPH al inicio del estudio.

14.2 Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

Los análisis primarios de eficacia se realizaron en la población de eficacia por protocolo (PPE). Esta población consistió en niños y hombres que recibieron las 3 vacunas dentro de 1 año de inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no habían estado expuestos previamente (PCR negativa y seronegativa) a la vacuna.

Tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de verrugas genitales relacionadas con los tipos 6 y 11 del VPH incluidos en la vacuna en los niños y hombres que dieron negativo en la prueba de PCR y seronegativos al inicio del estudio (Tabla 12). No se demostró eficacia contra la neoplasia intraepitelial peneana/perineal/perianal (PIN) grados 1/2/3 ni contra el cáncer peneano/perineal/perianal, ya que el número de casos fue demasiado limitado para alcanzar significación estadística.

Tabla 12: Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población de niños y hombres de 16 a 26 años de edad con EPI* para la vacunación

Tipos de VPH					
Punto final	GARDASIL		Control AAHS		% de eficacia (IC del 95 %)
	norte	Número de casos	norte	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18					
Lesiones genitales externas	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Condiloma	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

* La población PPE consistió en individuos que recibieron las 3 vacunas dentro de 1 año de inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no habían estado expuestos (PCR negativa y seronegativa) al tipo o tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

:N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7 IC =

Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.3 Eficacia profiláctica: Enfermedad anal causada por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el subestudio HSH.

Un subestudio del Estudio 5 evaluó la eficacia de GARDASIL contra la enfermedad anal (neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal) en una población de 598 hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Los análisis primarios de eficacia se realizaron en la población de eficacia por protocolo (PPE) del Estudio 5.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (AIN) grados 1 (tanto condiloma como no acuminado), 2 y 3 relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna en aquellos niños y hombres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio (Tabla 13).

Tabla 13: Análisis de la eficacia de GARDASIL para la enfermedad anal en la población PPE* de niños de 16 a 26 años y

Hombres en el subestudio HSH para los tipos de VPH de la vacuna

Relacionado con el VPH 6, 11, 16 o 18 Punto final	GARDASIL		Control AAHS		% de eficacia (IC del 95 %)
	norte	Número de casos	norte	Número de casos	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6, 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8, 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3, 93,4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100,0 (8,2, 100,0)
No acuminado	194	4	208	11	60,4 (-33,5, 90,8)

* La población PPE consistió en individuos que recibieron las 3 vacunas dentro de 1 año de inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no habían estado expuestos (PCR negativa y seronegativa) al tipo o tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

:N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7 IC =

Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.4 Impacto demográfico en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de la exposición actual o previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Los ensayos clínicos incluyeron a niñas y mujeres, independientemente de su exposición actual o previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Se realizaron análisis adicionales para evaluar el impacto de GARDASIL en relación con las enfermedades cervicales y genitales asociadas a los VPH 6, 11, 16 y 18 en estas niñas y mujeres. En estos análisis se incluyeron eventos ocurridos en niñas y mujeres, independientemente de su estado serológico y de la prueba de PCR inicial, incluyendo infecciones por VPH presentes al inicio de la vacunación, así como eventos derivados de infecciones adquiridas después del inicio de la vacunación.

El impacto de GARDASIL en niñas y mujeres, independientemente de la exposición actual o previa a un tipo de VPH vacunal, se muestra en la Tabla 14. El impacto se midió a partir de 1 mes después de la dosis 1. La eficacia profiláctica indica la eficacia de la vacuna en niñas y mujeres que no han estado expuestas (PCR negativa y seronegativa) a los tipos de VPH relevantes en el Día 1. También se presenta el impacto de la vacuna en niñas y mujeres que dieron positivo para la infección por VPH vacunal, así como el impacto de la vacuna entre niñas y mujeres independientemente del estado de PCR y el estado serológico basal del VPH vacunal. La mayoría de las CIN y verrugas genitales, VIN y VaIN relacionadas con un tipo de VPH vacunal detectadas en el grupo que recibió GARDASIL ocurrieron como consecuencia de la infección por VPH con el tipo de VPH relevante que ya estaba presente en el Día 1.

No se encontró evidencia clara de protección contra la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que las niñas y mujeres dieron positivo en la prueba PCR, independientemente de su estado serológico inicial.

Tabla 14: Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 en niñas y mujeres 16 hasta los 26 años de edad, independientemente de la exposición actual o previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Punto final	Análisis	GARDASIL o VPH 16 Vacuna VLP L1		Control AAHS		% de reducción (IC del 95%)
		no	Casos	no	Casos	
VPH 16 o 18 CIN 2/3 relacionado o AIS	Eficacia profiláctica*	9346	4	9407	155	97,4 (93,3, 99,3)
	VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	2870	142	2898	148‡	- §
	Niñas y mujeres independientemente de su situación actual o Exposición previa al VPH 16 o 18¶	9836	146	9904	303	51,8 (41,1, 60,7)
VPH 16 o 18 VIN relacionado 2/3 o VaIN 2/3	Eficacia profiláctica*	8642	1	8673	34	97,0 (82,4, 99,9)
	VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	1880	8	1876	4	- §
	Niñas y mujeres independientemente de su situación actual o Exposición previa al VPH 16 o 18¶	8955	9	8968	38	76,3 (50,0, 89,9)
VPH 6-, 11-, 16-, CIN relacionado con 18 (CIN 1, CIN 2/3) o AIS	Eficacia profiláctica*	8630	16	8680	309	94,8 (91,5, 97,1)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 Positivo en el Día 1†	2466	186#	2437	213#	- §
	Niñas y mujeres independientemente de su situación actual o Exposición previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna¶	8819	202	8854	522	61,5 (54,6, 67,4)
VPH 6-, 11-, 16-, o relacionado con 18 años Verrugas genitales	Eficacia profiláctica*	8761	10	8792	252	96,0 (92,6, 98,1)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 Positivo en el Día 1†	2501	51▷	2475	55▷	- §
	Niñas y mujeres independientemente de su situación actual o Exposición previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna¶	8955	61	8968	307	80,3 (73,9, 85,3)
VPH 6 o 11 Genital relacionado verrugas	Eficacia profiláctica*	7769	9	7792	246	96,4 (93,0, 98,4)
	VPH 6 y/o VPH 11 positivo en el día 1†	1186	51	1176	54	- §
	Niñas y mujeres independientemente de su situación actual o Exposición previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna¶	8955	60	8968	300	80,1 (73,7, 85,2)

* Incluye a todas las personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían estado expuestas al VPH (es decir, eran seronegativas y tenían una prueba PCR negativa) el día 1 de la vacunación con el tipo de VPH analizado. El recuento de casos comenzó un mes después de la primera dosis.

† Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna y que dieron positivo al VPH o cuyo estado de VPH era desconocido el día 1, para al menos un tipo de VPH incluido en la vacuna. El recuento de casos comenzó el día 1.

‡ De los 148 casos de control de AAHS de 16/18 CIN 2/3, a 2 mujeres les faltaban los resultados de serología o PCR del Día 1.

§ No se espera ninguna eficacia, ya que no se ha demostrado que GARDASIL proporcione protección contra la enfermedad causada por los tipos de VPH incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta previamente a través de la actividad sexual.

¶ Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna (independientemente de su estado basal de VPH el día 1). El recuento de casos comenzó un mes después de la primera dosis.

Incluye 2 mujeres de control del estudio AAHS con datos serológicos/PCR faltantes en el Día 1.

▷ Incluye a 1 mujer con datos de serología/PCR faltantes en el Día 1. IC = Intervalo de confianza

N = Número de individuos que tienen al menos una visita de seguimiento después del Día 1

Nota 1: El criterio de valoración compuesto CIN 2/3 o AIS relacionado con los grados 16 y 18 incluyó datos de los estudios 1, 2, 3 y 4. Todos los demás criterios de valoración solo incluyeron datos de los estudios 2, 3 y 4.

Nota 2: El estado positivo en el Día 1 indica PCR positiva y/o seropositiva para el tipo respectivo en el Día 1. **Nota 3: La tabla**

14 no incluye las enfermedades causadas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna. Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier enfermedad genital relacionada con el VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de la infección actual o previa con tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna.

El impacto de GARDASIL contra la carga general de enfermedad cervical, vulvar y vaginal displásica o papilomatosa, independientemente de la detección del VPH, resulta de una combinación de eficacia profiláctica.

frente a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, la contribución a la enfermedad de los tipos de VPH incluidos en la vacuna presentes en el momento de la vacunación, la contribución a la enfermedad de los tipos de VPH no incluidos en la vacuna y la enfermedad en la que no se detectó el VPH.

Se realizaron análisis de eficacia adicionales en 2 poblaciones: (1) una población generalmente sin exposición previa al VPH (negativa a 14 tipos comunes de VPH y con una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [Lesión Intraepitelial Escamosa] en el Día 1), que se aproxima a una población de niñas y mujeres sexualmente vírgenes y (2) la población general del estudio de niñas y mujeres independientemente del estado basal de VPH, algunas de las cuales tenían una enfermedad relacionada con el VPH en el Día 1.

Entre las niñas y mujeres generalmente sin exposición previa al VPH y entre todas las niñas y mujeres de la población de estudio (incluidas las niñas y mujeres con infección por VPH en el Día 1), GARDASIL redujo la incidencia general de CIN 2/3 o AIS; de VIN 2/3 o VaIN 2/3; de CIN (cualquier grado) o AIS; y de verrugas genitales (Tabla 15). Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en las lesiones causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres sin exposición previa (seronegativas y PCR negativa) para el tipo de VPH específico relevante de la vacuna. Las niñas y mujeres infectadas pueden tener ya CIN 2/3 o AIS en el Día 1 y algunas desarrollarán CIN 2/3 o AIS durante el seguimiento, ya sea relacionado con un tipo de VPH vacunal o no vacunal presente en el momento de la vacunación o relacionado con un tipo de VPH no vacunal no presente en el momento de la vacunación.

Tabla 15: Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier tipo de enfermedad genital relacionada con el VPH en niñas y mujeres 16 años o más. Hasta los 26 años de edad, independientemente de si tienen o no infección actual por tipos de VPH incluidos o no en la vacuna.

Puntos finales causados por la vacuna o Tipos de VPH no incluidos en la vacuna	Análisis	GARDASIL		Control AAHS		% de reducción (IC del 95%)
		norte	Casos	norte	Casos	
CIN 2/3 o AIS	Eficacia profiláctica*	4616	77	4680	136	42,7 (23,7, 57,3)
	Niñas y mujeres Independientemente de la situación actual o Exposición previa a Vacuna o no vacuna Tipos de VPH cubiertos por la vacuna†	8559	421	8592	516	18,4 (7,0, 28,4)
VIN 2/3 y VaIN 2/3	Eficacia profiláctica*	4688	7	4735	31	77,1 (47,1, 91,5)
	Niñas y mujeres Independientemente de la situación actual o Exposición previa a Vacuna o no vacuna Tipos de VPH cubiertos por la vacuna†	8688	30	8701	61	50,7 (22,5, 69,3)
CIN (cualquier grado) o AIS	Eficacia profiláctica*	4616	272	4680	390	29,7 (17,7, 40,0)
	Niñas y mujeres Independientemente de la situación actual o Exposición previa a Vacuna o no vacuna Tipos de VPH cubiertos por la vacuna†	8559	967	8592	1189	19,1 (11,9, 25,8)
Verrugas genitales	Eficacia profiláctica*	4688	29	4735	169	82,8 (74,3, 88,8)
	Niñas y mujeres Independientemente de la situación actual o Exposición previa a Vacuna o no vacuna Tipos de VPH cubiertos por la vacuna†	8688	132	8701	350	62,5 (54,0, 69,5)

* Incluye a todas las personas que recibieron al menos 1 vacuna y que tuvieron una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [Lesión Intraepitelial Escamosa] el Día 1 y que no habían estado expuestas a 14 tipos comunes de VPH el Día 1. El recuento de casos comenzó 1 mes después de la primera dosis.

† Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna (independientemente de su estado basal de infección por VPH o del resultado de la prueba de Papanicolaou el día 1). El recuento de casos comenzó un mes después de la primera dosis.

IC = Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.5 Impacto demográfico en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades anogenitales relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, independientemente de la exposición actual o previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna.

El estudio 5 incluyó a niños y hombres independientemente de la exposición actual o previa a los tipos de VPH de la vacuna, y se realizaron análisis adicionales para evaluar el impacto de GARDASIL con respecto a los VPH 6, 11, 16,

y la enfermedad anogenital relacionada con el VPH 18 en estos niños y hombres. En este caso, los análisis incluyeron eventos ocurridos entre niños y hombres independientemente del estado de PCR basal y el estado serológico, incluidas las infecciones por VPH que estaban presentes al inicio de la vacunación, así como eventos que surgieron de infecciones adquiridas después del inicio de la vacunación.

El impacto de GARDASIL en niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa a un tipo de VPH vacunal, se muestra en la Tabla 16. El impacto se midió a partir del Día 1. La eficacia profiláctica indica la eficacia de la vacuna en niños y hombres que no han estado expuestos (PCR negativa y seronegativa) a los tipos de VPH relevantes en el Día 1. También se presenta el impacto de la vacuna en niños y hombres que dieron positivo para la infección por VPH vacunal, así como el impacto de la vacuna entre niños y hombres independientemente del estado de PCR y el estado serológico basales del VPH vacunal. La mayoría de las enfermedades anogenitales relacionadas con un tipo de VPH vacunal detectadas en el grupo que recibió GARDASIL ocurrieron como consecuencia de la infección por VPH con el tipo de VPH relevante que ya estaba presente en el Día 1.

No se encontró evidencia clara de protección contra la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los niños y los hombres dieron positivo en la prueba PCR, independientemente de su estado serológico inicial.

Tabla 16: Eficacia de GARDASIL en la prevención de la enfermedad anogenital relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, independientemente de la exposición actual o previa a la vacuna.

Punto final	Análisis	Típos de VPH		AAHS Control		% de reducción (IC del 95%)
		norte	Casos	norte	Casos	
Externo Genital Lesiones	Eficacia profiláctica*	1775	13	1770	54	76,3 (56,0, 88,1)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	460	14	453	26	- ‡
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Típos	1943	27	1937	80	66,7 (48,0, 79,3)
Condiloma	Eficacia profiláctica*	1775	10	1770	49	80,0 (59,9, 90,9)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	460	14	453	25	- ‡
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Típos	1943	24	1937	74	68,1 (48,8, 80,7)
PIN 1/2/3	Eficacia profiláctica*	1775	4	1770	5	20,7 (-268,4, 84,3)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	460	2	453	1	- ‡
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Típos	1943	6	1937	6	0,3 (-272,8, 73,4)
A1N 1/2/3	Eficacia profiláctica*	259	9	261	39	76,9 (51,4, 90,1)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	103	29	116	38	- ‡
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Típos	275	38	276	77	50,3 (25,7, 67,2)
A1N 2/3	Eficacia profiláctica*	259	7	261	19	62,5 (6,9, 86,7)
	VPH 6, VPH 11, VPH 16 y/o VPH 18 positivo en el día 1†	103	11	116	20	- ‡
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Típos	275	18	276	39	54,2 (18,0, 75,3)

* Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna y que no habían estado expuestas al VPH (es decir, eran seronegativas y tenían una prueba PCR negativa) el día 1 para el tipo de VPH vacunado que se está analizando. El recuento de casos comenzó el día 1.

† Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna y que dieron positivo al VPH o cuyo estado de VPH era desconocido el día 1, para al menos un tipo de VPH incluido en la vacuna. El recuento de casos comenzó el día 1.

‡ No se espera ninguna eficacia, ya que no se ha demostrado que GARDASIL proporcione protección contra la enfermedad causada por los tipos de VPH incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta previamente a través de la actividad sexual.

§ Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna. El recuento de casos comenzó el día 1.

IC = Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier enfermedad anogenital relacionada con el VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, independientemente de la infección actual o previa con tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna.

El impacto de GARDASIL contra la carga global de enfermedad anogenital displásica o papilomatosa, independientemente de la detección del VPH, resulta de una combinación de la eficacia profiláctica contra los tipos de VPH incluidos en la vacuna, la contribución a la enfermedad de los tipos de VPH presentes en la vacuna en el momento de la vacunación, la contribución a la enfermedad de los tipos de VPH no contenidos en la vacuna y la enfermedad en la que no se detectó el VPH.

Se realizaron análisis de eficacia adicionales del Estudio 5 en 2 poblaciones: (1) una población generalmente sin exposición previa al VPH que consistía en niños y hombres seronegativos y con PCR negativa para VPH 6, 11, 16 y 18 y PCR negativa para VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 en el Día 1, que se aproxima a una población de niños y hombres sexualmente vírgenes y (2) la población general del estudio de niños y hombres independientemente del estado basal de VPH, algunos de los cuales tenían enfermedad relacionada con el VPH en el Día 1.

Entre los niños y hombres generalmente sin exposición previa al VPH y entre todos los niños y hombres del Estudio 5 (incluidos los niños y hombres con infección por VPH en el Día 1), GARDASIL redujo la incidencia general de enfermedad anogenital (Tabla 17). Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en las lesiones causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niños y hombres sin exposición previa (seronegativos y PCR negativos) para el tipo de VPH específico relevante de la vacuna. Los niños y hombres infectados pueden tener ya enfermedad anogenital en el Día 1 y algunos desarrollarán enfermedad anogenital durante el seguimiento, ya sea relacionada con un tipo de VPH vacunal o no vacunal presente en el momento de la vacunación o relacionada con un tipo de VPH no vacunal no presente en el momento de la vacunación.

Tabla 17: Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier enfermedad anogenital relacionada con el tipo de VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, independientemente de la infección actual o previa con o sin vacuna.

Punto final	Análisis	Tipos de VPH		AAHS Control		% de reducción (IC del 95%)
		norte	Casos	norte	Casos	
Externo Genital Lesiones	Eficacia profiláctica*	1275	7	1270	37	81,5 (58,0, 93,0)
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Tipos†	1943	38	1937	92	59,3 (40,0, 72,9)
Condiloma	Eficacia profiláctica*	1275	5	1270	33	85,2 (61,8, 95,5)
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Tipos†	1943	33	1937	85	61,8 (42,3, 75,3)
PIN 1/2/3	Eficacia profiláctica*	1275	2	1270	4	50,7 (-244,3, 95,5)
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Tipos†	1943	8	1937	7	- 13,9 (-269,0, 63,9)
AIN 1/2/3	Eficacia profiláctica*	129	12	126	28	54,9 (8,4, 79,1)
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Tipos†	275	74	276	103	25,7 (-1,1, 45,6)
AIN 2/3	Eficacia profiláctica*	129	8	126	18	52,5 (-14,8, 82,1)
	Niños y hombres, independientemente de la exposición actual o previa al VPH vacunado o no vacunado. Tipos†	275	44	276	59	24,3 (-13,8, 50,0)

* Incluye a todas las personas que recibieron al menos 1 vacuna y que fueron seronegativas y PCR negativas al momento de la inscripción para VPH 6, 11, 16 y 18, y PCR negativas al momento de la inscripción para VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. El recuento de casos comenzó el Día 1.

† Incluye a todas las personas que recibieron al menos una vacuna. El recuento de casos comenzó el día 1.

IC = Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.6 Impacto general en la población

Las características de los sujetos (por ejemplo, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, la distribución geográfica de los sujetos) influyen en la prevalencia del VPH en la población y, por lo tanto, el beneficio para la población puede variar ampliamente.

La eficacia general de GARDASIL variará según la prevalencia inicial de la infección y la enfermedad por VPH, la incidencia de infecciones contra las que GARDASIL ha demostrado protección y aquellas infecciones contra las que GARDASIL no ha demostrado proteger.

La eficacia de GARDASIL frente a los tipos de VPH no incluidos en la vacuna (es decir, la eficacia de protección cruzada) forma parte del impacto general de la vacuna en las tasas de enfermedad causada por el VPH. No se demostró eficacia de protección cruzada frente a la enfermedad causada por tipos de VPH no incluidos en la vacuna en la base de datos combinada de los ensayos del Estudio 3 y el Estudio 4.

GARDASIL no protege contra enfermedades genitales no relacionadas con el VPH. Una mujer que recibió GARDASIL en el Estudio 3 desarrolló un carcinoma de células escamosas bien diferenciado en los genitales externos a los 24 meses. No se detectó ADN del VPH en la lesión ni en ninguna otra muestra tomada durante el estudio.

En 18.150 niñas y mujeres inscritas en los estudios 2, 3 y 4, GARDASIL redujo los procedimientos de terapia cervical definitiva en un 23,9% (IC del 95%: 15,2%, 31,7%).

14.7 Estudios en mujeres de 27 a 45 años de edad.

El estudio 6 evaluó la eficacia en 3253 mujeres de 27 a 45 años de edad, basándose en un criterio de valoración combinado de infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18, verrugas genitales, lesiones displásicas vulvares y vaginales de cualquier grado, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer de cuello uterino. Estas mujeres fueron asignadas aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir GARDASIL o AAHS como control. La eficacia para el criterio de valoración combinado se debió principalmente a la prevención de la infección persistente. No se demostró una eficacia estadísticamente significativa para CIN 2/3, AIS ni cáncer de cuello uterino. En los análisis post hoc realizados para evaluar el impacto de GARDASIL en los componentes individuales del criterio de valoración combinado, los resultados en la población de mujeres sin exposición previa al tipo de VPH relevante al inicio del estudio fueron los siguientes: prevención de la infección persistente relacionada con el VPH 6, 11, 16 o 18 (80,5 % [IC del 95 %: 68,3, 88,6]), prevención de la CIN relacionada con el VPH 6, 11, 16 o 18 (cualquier grado) (85,8 % [IC del 95 %: 52,4, 97,3]) y prevención de las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 (87,6 % [IC del 95 %: 7,3, 99,7]).

La eficacia para los desenlaces de la enfermedad disminuyó en una evaluación del impacto poblacional de mujeres vacunadas independientemente de su estado basal de VPH (conjunto de análisis completo). En el conjunto de análisis completo (FAS), no se demostró eficacia para los siguientes desenlaces: prevención de CIN 2/3, AIS o cáncer de cuello uterino relacionados con VPH 16 y 18, y prevención de condilomas relacionados con VPH 6 y 11. No se demostró eficacia contra CIN 2/3, AIS o cáncer de cuello uterino en la población general independientemente del tipo de VPH (análisis FAS de cualquier tipo).

14.8 Inmunogenicidad

Ensayos para medir la respuesta inmunitaria

Aún no se ha determinado el título mínimo de anticuerpos anti-VPH que confiere eficacia protectora.

Debido a que hubo pocos casos de enfermedad en individuos sin exposición previa (PCR negativa y seronegativa) a los tipos de VPH vacunales al inicio del estudio en el grupo que recibió GARDASIL, no ha sido posible establecer niveles mínimos de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 que protejan contra la enfermedad clínica causada por el VPH 6, 11, 16 y/o 18.

Se evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL en 23.951 niñas y mujeres de 9 a 45 años (GARDASIL N = 12.634; control AAHS o placebo salino N = 11.317) y 5417 niños y hombres de 9 a 26 años (GARDASIL N = 3109; control AAHS o placebo salino N = 2308).

Se utilizaron inmunoensayos específicos para cada tipo de VPH, con estándares específicos para cada tipo, para evaluar la inmunogenicidad frente a cada tipo de VPH incluido en la vacuna. Estos ensayos midieron los anticuerpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas de estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, no es apropiado realizar comparaciones entre tipos ni con otros ensayos.

Respuesta inmunitaria a GARDASIL

Los análisis de inmunogenicidad primaria se realizaron en una población de inmunogenicidad por protocolo (PPI). Esta población estaba compuesta por individuos que eran seronegativos y tenían una PCR negativa para el/los tipo(s) de VPH relevante(s) al momento de la inscripción, permanecieron negativos en la PCR para el/los tipo(s) de VPH relevante(s) hasta 1 mes después de la tercera dosis (mes 7), recibieron las tres vacunaciones y no se desviaron del protocolo del estudio de manera que pudiera interferir con los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad se midió mediante (1) el porcentaje de individuos que eran seropositivos para anticuerpos contra el tipo de VPH de la vacuna correspondiente, y (2) el título medio geométrico (GMT).

En estudios clínicos realizados en niñas y mujeres de entre 16 y 26 años, el 99,8%, el 99,8%, el 99,8% y el 99,4% de las que recibieron GARDASIL se volvieron seropositivas para los anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, al mes de la tercera dosis en todos los grupos de edad analizados.

En estudios clínicos realizados en mujeres de entre 27 y 45 años, el 98,2%, el 97,9%, el 98,6% y el 97,1% de las que recibieron GARDASIL se volvieron seropositivas para los anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, al mes de la tercera dosis en todos los grupos de edad analizados.

En estudios clínicos realizados en niños y hombres de entre 16 y 26 años, el 98,9%, el 99,2%, el 98,8% y el 97,4% de quienes recibieron GARDASIL se volvieron seropositivos para los anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, al mes de la tercera dosis en todos los grupos de edad analizados.

En todas las poblaciones, los títulos medios geométricos (TMG) de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 alcanzaron su punto máximo en el mes 7 (Tabla 18 y Tabla 19). Los TMG disminuyeron hasta el mes 24 y luego se estabilizaron hasta el mes 36 en niveles superiores al valor basal. Las Tablas 20 y 21 muestran la persistencia de los títulos medios geométricos de anticuerpos anti-VPH cLIA según el sexo y el grupo de edad. No se ha establecido la duración de la inmunidad tras un esquema completo de inmunización con GARDASIL.

Tabla 18: Resumen de los títulos medios geométricos de anti-HPV cLIA del mes 7 en el PPI*Población de niñas y mujeres

Población	norte	norte	% Seropositivo (IC del 95%)	GMT (IC del 95 %) mMU/s/mL
Anti-VPH 6				
Niñas de 9 a 15 años	1122	917	99,9 (99,4, 100,0)	929,2 (874,6, 987,3)
Niñas y mujeres de entre 16 y 26 años.	9859	3329	99,8 (99,6, 99,9)	545,0 (530,1, 560,4)
mujeres de entre 27 y 34 años	667	439	98,4 (96,7, 99,4)	435,6 (393,4, 482,4)
mujeres de entre 35 y 45 años	957	644	98,1 (96,8, 99,0)	397,3 (365,2, 432,2)
Anti-VPH 11				
Niñas de 9 a 15 años	1122	917	99,9 (99,4, 100,0)	1304,6 (1224,7, 1389,7)
Niñas y mujeres de entre 16 y 26 años.	9859	3353	99,8 (99,5, 99,9)	748,9 (726,0, 772,6)
mujeres de entre 27 y 34 años	667	439	98,2 (96,4, 99,2)	577,9 (523,8, 637,5)
mujeres de entre 35 y 45 años	957	644	97,7 (96,2, 98,7)	512,8 (472,9, 556,1)
Anti-VPH 16				
Niñas de 9 a 15 años	1122	915	99,9 (99,4, 100,0)	4918,5 (4556,6, 5309,1)
Niñas y mujeres de entre 16 y 26 años.	9859	3249	99,8 (99,6, 100,0)	2409,2 (2309,0, 2513,8)
mujeres de entre 27 y 34 años	667	435	99,3 (98,0, 99,9)	2342,5 (2119,1, 2589,6)
mujeres de entre 35 y 45 años	957	657	98,2 (96,8, 99,1)	2129,5 (1962,7, 2310,5)
Anti-VPH 18				
Niñas de 9 a 15 años	1122	922	99,8 (99,2, 100,0)	1042,6 (967,6, 1123,3)
Niñas y mujeres de entre 16 y 26 años.	9859	3566	99,4 (99,1, 99,7)	475,2 (458,8, 492,1)
mujeres de entre 27 y 34 años	667	501	98,0 (96,4, 99,0)	385,8 (347,6, 428,1)
mujeres de entre 35 y 45 años	957	722	96,4 (94,8, 97,6)	324,6 (297,6, 354,0)

* La población PPI consistió en individuos que recibieron las 3 vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del mes 6 y el mes 7, y no habían estado expuestos (PCR negativa y seronegativa) al tipo o tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

†Número de individuos asignados aleatoriamente al grupo de vacunación correspondiente que recibieron al menos una inyección.

‡Número de individuos que contribuyen al análisis.

cLIA = Inmunoensayo Luminex competitivo

IC = Intervalo de confianza GMT =

Títulos medios geométricos

smMU = Unidades mili-Merck

Tabla 19: Resumen de los títulos medios geométricos de anti-HPV cLIA del mes 7 en el PPI*Población de niños y hombres

Población	norte	norte	% Seropositivo (IC del 95%)	GMT (IC del 95 %) mMU/mL
Anti-VPH 6				
Niños de 9 a 15 años	1072	884	99,9 (99,4, 100,0)	1037,5 (963,5, 1117,3)
chicos y hombres de entre 16 y 26 años	2026	1093	98,9 (98,1, 99,4)	447,8 (418,9, 478,6)
Anti-VPH 11				
Niños de 9 a 15 años	1072	885	99,9 (99,4, 100,0)	1386,8 (1298,5, 1481,0)
chicos y hombres de entre 16 y 26 años	2026	1093	99,2 (98,4, 99,6)	624,3 (588,4, 662,3)
Anti-VPH 16				
Niños de 9 a 15 años	1072	882	99,8 (99,2, 100,0)	6056,5 (5601,3, 6548,7)
chicos y hombres de entre 16 y 26 años	2026	1136	98,8 (97,9, 99,3)	2403,3 (2243,4, 2574,6)
Anti-VPH 18				
Niños de 9 a 15 años	1072	887	99,8 (99,2, 100)	1357,4 (1249,4, 1474,7)
chicos y hombres de entre 16 y 26 años	2026	1175	97,4 (96,3, 98,2)	402,6 (374,6, 432,7)

* La población PPI consistió en individuos que recibieron las 3 vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del mes 6 y el mes 7, y no habían estado expuestos (PCR negativa y seronegativa) al tipo o tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

‡Número de individuos asignados aleatoriamente al grupo de vacunación correspondiente que recibieron al menos una inyección.

#Número de individuos que contribuyen al análisis.

cLIA = Inmunoensayo Luminex competitivo

IC = Intervalo de confianza GMT =

Títulos medios geométricos

smMU = Unidades mili-Merck

Tabla 20: Persistencia de los títulos medios geométricos de anti-VPH cLIA en niñas y mujeres de 9 a 45 años.

Ensayo (cLIA)/ Punto temporal	Niñas de 9 a 15 años (N* = 1122)		Chicas de 16 a 26 años y Mujer (N* = 9859)		De 27 a 34 años Mujer (N* = 667)		De 35 a 45 años Mujer (N* = 957)	
	norte	GMT (IC del 95%) mMU±/mL	norte	GMT (IC del 95%) mMU±/mL	norte	GMT (IC del 95%) mMU±/mL	norte	GMT (IC del 95%) mMU±/mL
Anti-VPH 6								
Mes 07	917	929.2 (874.6, 987.3)	3329	545.0 (530.1, 560.4)	439	435.6 (393.4, 482.4)	644	397.3 (365.2, 432.2)
Mes 24	214	156.1 (135.6, 179.6)	2788	109.1 (105.2, 113.1)	421	70.7 (63.8, 78.5)	628	69.3 (63.7, 75.4)
Mes 36s	356	129.4 (115.6, 144.8)	-	-	399	79.5 (72.0, 87.7)	618	81.1 (75.0, 87.8)
Mes 48¶	-	-	2514	73.8 (70.9, 76.8)	391	58.8 (52.9, 65.3)	616	62.0 (57.0, 67.5)
Anti-VPH 11								
Mes 07	917	1304.6 (1224.7, 1389.7)	3353	748.9 (726.0, 772.6)	439	577.9 (523.8, 637.5)	644	512.8 (472.9, 556.1)
Mes 24	214	218.0 (188.3, 252.4)	2817	137.1 (132.1, 142.3)	421	79.3 (71.5, 87.8)	628	73.4 (67.4, 79.8)
Mes 36s	356	148.0 (131.1, 167.1)	-	-	399	81.8 (74.3, 90.1)	618	77.4 (71.6, 83.6)
Mes 48¶	-	-	2538	89.4 (85.9, 93.1)	391	67.4 (60.9, 74.7)	616	62.7 (57.8, 68.0)
Anti-VPH 16								
Mes 07	915	4918.5 (4556.6, 5309.1)	3249	2409.2 (2309.0, 2513.8)	435	2342.5 (2119.1, 2589.6)	657	2129.5 (1962.7, 2310.5)
Mes 24	211	944.2 (804.4, 1108.3)	2721	442.6 (425.0, 460.9)	416	285.9 (254.4, 321.2)	642	271.4 (247.1, 298.1)
Mes 36s	353	642.2 (562.8, 732.8)	-	-	399	291.5 (262.5, 323.8)	631	276.7 (254.5, 300.8)
Mes 48¶	-	-	2474	326.2 (311.8, 341.3)	394	211.8 (189.5, 236.8)	628	192.8 (176.5, 210.6)
Anti-VPH 18								
Mes 07	922	1042.6 (967.6, 1123.3)	3566	475.2 (458.8, 492.1)	501	385.8 (347.6, 428.1)	722	324.6 (297.6, 354.0)
Mes 24	214	137.7 (114.8, 165.1)	3002	50.8 (48.2, 53.5)	478	31.8 (28.1, 36.0)	705	26.0 (23.5, 28.8)
Mes 36s	357	87.0 (74.8, 101.2)	-	-	453	32.1 (28.5, 36.3)	689	27.0 (24.5, 29.8)
Mes 48¶	-	-	2710	33.2 (31.5, 35.0)	444	25.2 (22.3, 28.5)	688	21.2 (19.2, 23.4)

* N = Número de individuos asignados aleatoriamente al grupo correspondiente que recibieron al menos 1 inyección.

¶n = Número de individuos en la población de inmunogenicidad indicada.

‡mMU = Unidades mili-Merck

§Mes 37 para niñas de 9 a 15 años. No se recolectaron muestras serológicas en este momento para niñas y mujeres de 16 a 26 años.

¶Las visitas de seguimiento (mes 48/fin del estudio) para niñas y mujeres de 16 a 26 años generalmente se programaron antes del mes 48. El tiempo promedio de visita fue el mes 44. Los estudios en niñas de 9 a 15 años se planificaron para finalizar antes de los 48 meses y, por lo tanto, no se recolectaron muestras serológicas.

cLIA = Inmunoensayo Luminex competitivo CI

= Intervalo de confianza

GMT = Títulos medios geométricos

Tabla 21: Persistencia de los títulos medios geométricos de anti-VPH cLIA en niños y hombres de 9 a 26 años.

Ensayo (cLIA)/ Punto temporal	Niños de 9 a 15 años (N* = 1072)		Chicos y hombres de entre 16 y 26 años (N* = 2026)	
	norte:	GMT (IC del 95 %) mMU±/mL	norte:	GMT (IC del 95 %) mMU±/mL
Anti-VPH 6				
Mes 07	884	1037.5 (963.5, 1117.3)	1094	447.2 (418.4, 477.9)
Mes 24	323	134.1 (119.5, 150.5)	907	80.3 (74.9, 86.0)
Mes 36s	342	126.6 (111.9, 143.2)	654	72.4 (68.0, 77.2)
Mes 48¶	-	-	-	-
Anti-VPH 11				
Mes 07	885	1386.8 (1298.5, 1481.0)	1094	624.5 (588.6, 662.5)
Mes 24	324	188.5 (168.4, 211.1)	907	94.6 (88.4, 101.2)
Mes 36s	342	148.8 (131.1, 169.0)	654	80.3 (75.7, 85.2)
Mes 48¶	-	-	-	-
Anti-VPH 16				
Mes 07	882	6056.5 (5601.4, 6548.6)	1137	2401.5 (2241.8, 2572.6)
Mes 24	322	938.2 (825.0, 1067.0)	938	347.7 (322.5, 374.9)
Mes 36s	341	708.8 (613.9, 818.3)	672	306.7 (287.5, 327.1)
Mes 48¶	-	-	-	-
Anti-VPH 18				
Mes 07	887	1357.4 (1249.4, 1474.7)	1176	402.6 (374.6, 432.6)
Mes 24	324	131.9 (112.1, 155.3)	967	38.7 (35.2, 42.5)
Mes 36s	343	113.0 (94.7, 135.0)	690	33.4 (30.9, 36.1)
Mes 48¶	-	-	-	-

* N = Número de individuos asignados aleatoriamente al grupo correspondiente que recibieron al menos 1 inyección.

¶n = Número de individuos en la población de inmunogenicidad indicada.

¶mMU = Unidades mili-Merck

sEl punto temporal de los 36 meses para chicos y hombres de 16 a 26 años; el mes 37 para chicos de 9 a 15 años.

¶Los estudios realizados en niños y niñas de 9 a 15 años y en hombres y jóvenes de 16 a 26 años estaban previstos para finalizar antes de los 48 meses, por lo que no se recogieron muestras serológicas.

cLIA = Inmunoensayo Luminex competitivo CI

= Intervalo de confianza

GMT = Títulos medios geométricos

Las tablas 18 y 19 muestran los datos de inmunogenicidad del mes 7 para niñas y mujeres, y niños y hombres. Las respuestas anti-VPH un mes después de la dosis 3 entre las adolescentes de 9 a 15 años no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años en la base de datos combinada de estudios de inmunogenicidad para GARDASIL. Las respuestas anti-VPH un mes después de la dosis 3 entre los adolescentes varones de 9 a 15 años no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en niños y hombres de 16 a 26 años en el Estudio 5.

Sobre la base de este análisis de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de GARDASIL en adolescentes de entre 9 y 15 años, tanto niñas como niños.

Respuesta de la GMT a la variación en el régimen de dosificación en mujeres de 18 a 26 años.

Las niñas y mujeres evaluadas en la población del estudio clínico con protección de pacientes recibieron las tres vacunas en el plazo de un año desde su inscripción. Un análisis de los datos de respuesta inmunitaria sugiere que una flexibilidad de ± 1 mes para la dosis 2 (es decir, del mes 1 al mes 3 del esquema de vacunación) y una flexibilidad de ± 2 meses para la dosis 3 (es decir, del mes 4 al mes 8 del esquema de vacunación) no afectan a las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

Duración de la respuesta inmunitaria a GARDASIL

No se ha establecido la duración de la inmunidad tras un esquema completo de inmunización con GARDASIL. Los valores máximos de GMT anti-VPH para los tipos 6, 11, 16 y 18 se alcanzaron en el mes 7. Los valores de GMT anti-VPH para los tipos 6, 11, 16 y 18 fueron similares entre las mediciones realizadas en el mes 24 y el mes 60 en el Estudio 2.

14.9 Estudios de seguimiento a largo plazo

La protección que ofrece GARDASIL contra las enfermedades relacionadas con el VPH se sigue estudiando a lo largo del tiempo en poblaciones que incluyen adolescentes (niños y niñas) y mujeres que participaron en los estudios de fase 3.

Persistencia de la eficacia

Una extensión del Estudio 4 utilizó registros nacionales de salud en Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia para monitorear casos finales de CIN (cualquier grado), AIS, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva o cáncer vaginal relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18 entre 2650 niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad al momento de la inscripción que fueron aleatoriamente a la vacunación con GARDASIL y consintieron en ser seguidas en el estudio de extensión. Un análisis intermedio de la población de efectividad por protocolo incluyó a 1902 sujetos que completaron la serie de vacunación GARDASIL dentro de un año, no habían estado expuestos al tipo de VPH relevante hasta 1 mes después de la dosis 3, no tuvieron violaciones del protocolo y tenían datos de seguimiento disponibles. La mediana de seguimiento desde la vacunación inicial fue de 6,7 años con un rango de 2,8 a 8,4 años. No se observaron casos de CIN (de ningún grado), AIS, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva o cáncer de vagina relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 durante un total de 5765 personas-año en riesgo.

Una extensión de un estudio de Fase 3 (Estudio 7) en el que 614 niñas y 565 niños de 9 a 15 años de edad al momento de la inscripción fueron aleatorizados a la vacunación con GARDASIL sujetos de seguimiento activo para casos de punto final de infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18, CIN (cualquier grado), AIS, VIN, VaIN, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de vagina y lesiones genitales desde el inicio de la actividad sexual o los 16 años en adelante. Un análisis intermedio de la población de efectividad por protocolo incluyó a 246 niñas y 168 niños que completaron la serie de vacunación GARDASIL dentro de un año, fueron seronegativos para el tipo de VPH relevante al inicio de la serie de vacunación y no habían iniciado la actividad sexual antes de recibir la tercera dosis de GARDASIL. El seguimiento medio, desde la primera dosis de la vacuna, fue de 7,2 años con un rango de 0,5 a 8,5 años. No se observaron casos de infección persistente de al menos 12 meses de duración ni casos de CIN (de cualquier grado), AIS, VIN, VaIN, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de vagina o lesiones genitales relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 durante un total de 1105 personas-año en riesgo. Hubo 4 casos de infección persistente relacionada con el VPH 6, 11, 16 o 18 de al menos 6 meses de duración, incluidos 3 casos relacionados con el VPH 16 y 1 caso relacionado con el VPH 6, ninguno de los cuales persistió durante 12 meses.

Persistencia de la respuesta inmune

Los informes provisionales de los dos estudios de extensión descritos anteriormente incluyeron análisis de los títulos de anticuerpos anti-VPH específicos de cada tipo a los 9 años posteriores a la primera dosis para niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad al momento de la inscripción (entre 1178 y 1331 sujetos con datos evaluables para todos los tipos de VPH) y a los 8 años posteriores a la primera dosis para niños y niñas de 9 a 15 años de edad al momento de la inscripción (entre 436 y 440 sujetos con datos evaluables para todos los tipos de VPH). Las GMT de anti-HPV 6, 11, 16 y 18 medidas mediante cLIA disminuyeron en comparación con los valores correspondientes en momentos anteriores, pero las proporciones de sujetos seropositivos oscilaron entre el 88,4 % y el 94,4 % para anti-HPV 6, entre el 89,1 % y el 95,5 % para anti-HPV 11, entre el 96,8 % y el 99,1 % para anti-HPV 16 y entre el 60,0 % y el 64,1 % para anti-HPV 18.

14.10 Estudios con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)]

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] (misma visita, inyecciones en sitios diferentes) se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, de 1871 mujeres de entre 16 y 24 años al momento de la inscripción. La distribución racial de las niñas y mujeres en el ensayo clínico fue la siguiente: 61,6 % blancas; 1,6 % hispanas (negras y blancas); 23,8 % de otras razas; 11,9 % negras; 0,8 % asiáticas; y 0,3 % indígenas americanas.

Los sujetos recibieron GARDASIL y RECOMBIVAX HB (n = 466), GARDASIL y un placebo equivalente a RECOMBIVAX HB (n = 468), RECOMBIVAX HB y un placebo equivalente a GARDASIL (n = 467) o un placebo equivalente a RECOMBIVAX y un placebo equivalente a GARDASIL (n = 470) el día 1, el mes 2 y el mes 6. La inmunogenicidad se evaluó para todas las vacunas un mes después de completar la serie de vacunación.

La administración concomitante de GARDASIL con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] no interfirió con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los antígenos de la vacuna cuando GARDASIL se administró concomitantemente con RECOMBIVAX HB o por separado.

14.11 Estudios con Menactra [vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido meningocócico (grupos A, C, Y y W-135)] y Adacel [vacuna adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)]

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con Menactra [vacuna conjugada polisacárida contra el meningococo (grupos A, C, Y y W-135) y toxoide diftérico] y Adacel [vacuna contra el tétanos, la difteria de dosis reducida y la tos ferina acelular adsorbida (Tdap)] (misma visita, inyecciones en sitios separados) se evaluaron en un estudio abierto, aleatorizado y controlado de 1040 niños y niñas de 11 a 17 años de edad al momento de la inscripción. La distribución racial de los sujetos en el ensayo clínico fue la siguiente: 77,7 % blancos; 6,8 % hispanos (negros y blancos); 1,4 % multirraciales; 12,3 % negros; 1,2 % asiáticos; 0,2 % indios; y 0,4 % indígenas americanos.

Un grupo recibió GARDASIL en una extremidad y Menactra y Adacel, como inyecciones separadas, en la extremidad opuesta de forma concomitante el Día 1 (n = 517). El segundo grupo recibió la primera dosis de GARDASIL el Día 1 en una extremidad y luego Menactra y Adacel, como inyecciones separadas, al Mes 1 en la extremidad opuesta (n = 523). Los sujetos de ambos grupos de vacunación recibieron la segunda dosis de GARDASIL al Mes 2 y la tercera dosis al Mes 6. La inmunogenicidad se evaluó para todas las vacunas 1 mes después de completar la serie de vacunación (1 dosis para Menactra y Adacel y 3 dosis para GARDASIL).

La administración concomitante de GARDASIL con Menactra [vacuna conjugada polisacárida contra el meningococo (grupos A, C, Y y W-135) y el toxoide diftérico] y Adacel [vacuna adsorbida contra el tétanos, el toxoide diftérico reducido y la tos ferina acelular (Tdap)] no interfirió con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los antígenos de la vacuna cuando GARDASIL se administró concomitantemente con Menactra y Adacel o por separado.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Todas las presentaciones de GARDASIL contienen una suspensión de 120 mcg de proteína L1 de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en una dosis de 0,5 ml. GARDASIL se suministra en viales y jeringas.

Caja con un vial monodosis de 0,5 ml. **NDC0006-4045-00**. Caja con diez viales monodosis de 0,5 ml. **NDC0006-4045-41**.

Caja de seis cápsulas precargadas Luer-Lok monodosis de 0,5 ml. **NDC0006-4109-09**.

Caja de diez cápsulas precargadas monodosis Luer-Lok de 0,5 ml. **NDC0006-4109-02**.

Conservar refrigerado entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F). No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL debe administrarse lo antes posible después de sacarlo del refrigerador. GARDASIL puede permanecer fuera del refrigerador (a temperaturas iguales o inferiores a 25 °C/77 °F) durante un tiempo total no superior a 72 horas.

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la información para el paciente aprobada por la FDA.

Informe al paciente, padre o tutor:

- La vacunación no elimina la necesidad de que las mujeres continúen sometiéndose a las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino recomendadas. Las mujeres que reciben GARDASIL deben continuar realizándose las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino según el protocolo estándar.
- Las personas que reciben GARDASIL no deben interrumpir las pruebas de detección de cáncer anal si así lo ha recomendado un profesional sanitario.
- No se ha demostrado que GARDASIL proporcione protección contra las enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en las vacunas y los que no están incluidos en ellas, a los que una persona haya estado expuesta previamente a través de la actividad sexual.
- Dado que se han notificado casos de síncope tras la vacunación, que en ocasiones han provocado caídas con lesiones, se recomienda observar al paciente durante 15 minutos después de la administración.
- Es obligatorio proporcionar información sobre la vacuna al paciente, a sus padres o a su tutor legal con cada vacunación.
- Información sobre los beneficios y riesgos asociados a la vacunación.

- No se recomienda el uso de GARDASIL en mujeres embarazadas.
 - Importancia de completar el esquema de vacunación a menos que esté contraindicado.
 - Informe cualquier reacción adversa a su médico.
-

 Manuf. and Dist. by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Para obtener información sobre patentes: www.merck.com/product/patent/home.html

Las marcas comerciales que aparecen en este documento son propiedad de sus respectivas empresas.

Copyright © 2006, 2009, 2010, 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de **Merck & Co., Inc.** Reservados todos los derechos.

uspi-v501-i-1504r021

Impreso en EE. UU.