

PUNTOS SOBRESALIENTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

GARDASIL

[Vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante]
Suspensión para inyección intramuscular
Aprobación inicial en EE.UU.: 2006

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	
Indicaciones (1.1)	09/2008
Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL (1.2)	05/2009
Contraindicaciones (4)	09/2008
Advertencias y precauciones (5)	
Síncope (5.1)	06/2009

INDICACIONES Y USO

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

- Cánceres cervicouterinos, vulvares y vaginales causados 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 6, 11, 16 y 18 del VPH:
- Neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) de grados 2 y 3 y adenocarcinoma cervicouterino *in situ* (AIS)

- Neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) de grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grados 2 y 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3

Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL

- Las mujeres vacunadas con GARDASIL deben seguir haciéndose exámenes de detección temprana del cáncer cervicouterino. (1.2) (17.1)
- No se ha demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por los tipos del VPH, estén incluidos o no en la vacuna, a los cuales una mujer ya estuvo expuesta por contacto sexual. (1.2) (14.2)
- La vacuna GARDASIL no está indicada para el tratamiento de verrugas genitales activas; cánceres cervicouterinos, vulvares y vaginales; NIC, NIV; o NIVa. (1.2)
- No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra las enfermedades producidas por tipos del VPH no incluidos en la vacuna. (1.2) (14.3)
- No todos los casos de cáncer de vulva y vagina son causados por el VPH, y GARDASIL protege únicamente contra los cánceres vulvares y vaginales causados por los tipos 16 y 18 del VPH. (1.2)
- GARDASIL no brinda protección contra las enfermedades genitales causadas por patógenos distintos del VPH. (1.2)
- La vacunación con GARDASIL no protege en todos los casos a las mujeres que reciben la vacuna. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Suspensión de 0.5 mL para inyección intramuscular de acuerdo con este calendario: meses 0, 2 y 6. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Suspensión inyectable de 0.5 mL mediante frasco y jeringa precargada de dosis única (3) (11)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad, lo que incluye reacciones alérgicas graves a la levadura (un ingrediente de la vacuna) o después de la administración de una dosis previa de GARDASIL. (11)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Puesto que la vacuna puede ocasionar síncope, con caídas y lesiones, se recomienda tener a la paciente en observación durante 15 minutos después de administrársela. Se tienen informes de síncope asociado en algunos casos con movimientos tonoclonícos y otras actividades de tipo convulsivo, después de la vacunación con GARDASIL. Si el síncope se asocia con movimientos tonoclonícos, la actividad suele ser transitoria y responde típicamente al restablecimiento de la perfusión cerebral mediante la adopción de una posición supina o de Trendelenburg.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más frecuente es cefalea. Las reacciones adversas más comunes (con frecuencia mínima de 1.0% y mayor que en el control de AAHS o el placebo de solución salina) son: fiebre, náuseas y mareos; y dolor, hinchazón, eritema, prurito y hematoma en el lugar de la inyección. (6.1)

Para reportar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Merck & Co., Inc. al teléfono 1-877-888-4231; llame al Sistema de reporte de efectos adversos a las vacunas (VAERS), al 1-800-822-7967; o visite www.vaers.hhs.gov.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

GARDASIL se puede administrar en forma simultánea con RECOMBIVAX HB. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de GARDASIL en las siguientes poblaciones:
 - Mujeres embarazadas. Se solicita a los médicos que registren a las mujeres embarazadas expuestas a GARDASIL llamando sin costo al 1-800-986-8999, a fin de que Merck pueda dar seguimiento a los desenlaces materno-infantiles (8.1).
 - Niñas menores de 9 años de edad y varones pediátricos de cualquier edad. (8.4)
 - Mujeres inmunodeprimidas. La respuesta a GARDASIL puede ser menor. (8.6)
 - Mujeres de 27 años de edad o más. (14.4).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA LAS PACIENTES y el prospecto para pacientes autorizado por la FDA.

Fecha de revisión: 06/2009

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Indicaciones
- 1.2 Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología
- 2.2 Método de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Síncope
- 5.3 Control de reacciones alérgicas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia de posventa

7 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

- 7.1 Uso con RECOMBIVAX HB
- 7.2 Uso con anticonceptivos hormonales
- 7.3 Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Mujeres inmunodeprimidas

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción

13 TOXICOLÓGIA EXTRACLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Eficacia profiláctica: tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad
- 14.2 Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna
- 14.3 Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier enfermedad genital relacionada con el VPH, del tipo que sea, en mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su infección actual o previa con tipos del VPH incluidos o no en la vacuna
- 14.4 Otros estudios
- 14.5 Inmunogenicidad
- 14.6 Estudios con RECOMBIVAX HB

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA LAS PACIENTES**

- 17.1 Información para la paciente o sus padres o tutores legales
- 17.2 Prospecto para pacientes autorizado por la FDA

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**1 INDICACIONES Y USO****1.1 Indicaciones**

GARDASIL^{®1} es una vacuna indicada para niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad, con fines de prevención de las siguientes enfermedades causadas por el virus del papiloma humano (VPH) de los tipos incluidos en la vacuna:

- Cánceres cervicouterinos, vulvares y vaginales causados 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 6, 11, 16 y 18 del VPH:
- Neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) de grados 2 y 3 y adenocarcinoma cervicouterino *in situ* (AIS)
 - Neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) de grado 1
 - Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grados 2 y 3
 - Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3

1.2 Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL

El proveedor de atención médica debe informar a la paciente o a sus padres o tutores legales que la vacunación no sustituye los exámenes periódicos de detección del cáncer cervicouterino. Las mujeres que reciban GARDASIL deberán seguir haciéndose exámenes periódicos según las normas médicas vigentes. [Véase Información de orientación para las pacientes (17.1).]

No se ha demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por los tipos del VPH, estén incluidos o no en la vacuna, a los cuales una mujer haya estado previamente expuesta por contacto sexual. [Véase Estudios Clínicos (14.2).]

La vacuna GARDASIL no está indicada para el tratamiento de verrugas genitales activas; cánceres cervicouterinos, vulvares y vaginales; NIC, NIV; o NIVa. No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra las enfermedades producidas por tipos del VPH no incluidos en la vacuna. [Véase Estudios Clínicos (14.3).]

No todos los casos de cáncer de la vulva y la vagina son causados por el VPH, y GARDASIL protege únicamente contra los cánceres vulvares y vaginales causados por los tipos 16 y 18 del VPH.

GARDASIL no brinda protección contra las enfermedades genitales causadas por patógenos distintos del VPH. La vacunación con GARDASIL puede no proteger en todos los casos a las mujeres que reciben la vacuna.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Posología**

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular como una dosis única de 0.5 mL de acuerdo con este calendario: meses 0, 2 y 6. [Véase Estudios Clínicos (14.5).]

2.2 Método de administración

Agítelo bien antes de usarlo. Es necesario agitar muy bien el frasco inmediatamente antes de la administración para mantener la vacuna en suspensión. GARDASIL no debe ser ni diluido ni mezclado con otras vacunas. Una vez bien agitado, GARDASIL es un líquido blanco y turbio. Es necesario inspeccionar visualmente los productos farmacológicos parenterales en busca de partículas y cambios de color antes de la administración. No utilice el producto si presenta partículas suspendidas o si tiene un color extraño.

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en la región del deltoides de la parte superior del brazo, o en la zona anterolateral superior del muslo.

No administre la vacuna GARDASIL por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Después de la vacunación con GARDASIL se han observado casos de síncope con caídas y lesiones; se recomienda dejar a la paciente en observación por 15 minutos después de la administración. [Véase Advertencias y precauciones (5.1).]

Uso de frascos de dosis única

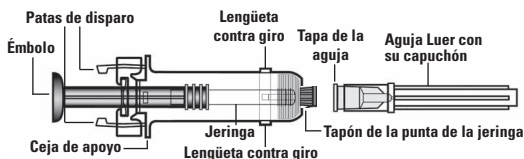
Extraiga la dosis de vacuna de 0.5 mL del frasco de dosis única mediante una aguja y jeringa estériles, y adminístrela cuanto antes.

Uso de jeringas precargadas con y sin dispositivo de protección (seguridad) en la aguja

Jeringas precargadas con dispositivo de protección (seguridad) en la aguja

* Marca registrada de MERCK & CO., Inc. Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.
D.R.© 2006, 2008 MERCK & CO., Inc.
Todos los derechos reservados

Instrucciones de uso de las jeringas precargadas de dosis única con dispositivo de protección (seguridad) en la aguja



NOTA: utilice la aguja adjunta para administrar la vacuna. Si elige otra aguja, ésta deberá encajar firmemente en la jeringa y no tener más de 25 mm (1 pulg) de longitud para que el protector de la aguja funcione correctamente. La jeringa lleva dos etiquetas despegables que pueden retirarse una vez protegida la aguja.

En cualquiera de los siguientes pasos, evite el contacto con las patas de disparo para evitar que el dispositivo de seguridad se active antes de tiempo.

Retire el tapón de la punta de la jeringa y la tapa de la aguja. Instale la aguja Luer presionando ambas lengüetas contra giro para asegurar la jeringa mientras hace girar la aguja Luer hacia la derecha hasta que encaje en la jeringa. **Retire el capuchón de la aguja.** Administre la inyección según el protocolo estándar que se explicó en la sección de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN. Presione el émbolo mientras sujeta con los dedos la ceja de apoyo, hasta administrar la dosis completa. El dispositivo de protección de la aguja **NO** se activará para cubrir la aguja, a menos que se administre **TODA** la dosis. Con el émbolo aún oprimido, extraiga la aguja de la paciente. Deje de presionar lentamente el émbolo y permita que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que toda la aguja quede cubierta. Para documentar la vacunación, quite las etiquetas despegables tirando de ellas con cuidado. **Ponga la jeringa en un recipiente especial para desechos punzantes.**

Jeringas precargadas sin dispositivo de protección (seguridad) en la aguja

Este paquete no contiene ni dispositivo de protección (seguridad) ni aguja. Agítelo bien antes de usarlo. Instale la aguja girándola hacia la derecha hasta que quede firmemente encajada en la jeringa. Administre la dosis completa según el protocolo estándar.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

GARDASIL es una suspensión inyectable por vía intramuscular, cuya presentación son frascos y jeringas precargadas con una dosis única de 0.5 mL. Véase Descripción (11) donde está la lista completa de ingredientes.

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad, lo que incluye reacciones alérgicas graves a la levadura (un ingrediente de la vacuna), o después de la administración de una dosis previa de GARDASIL. [Véase Descripción (11).]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síncope

Puesto que la vacuna puede ocasionar síncope con caídas y lesiones, se recomienda tener a la paciente en observación durante 15 minutos después de administrársela. Se tienen informes de síncope asociado en algunos casos con movimientos tónico-clónicos y otras actividades de tipo convulsivo, después de la vacunación con GARDASIL. Si el síncope se asocia con movimientos tónico-clónicos, la actividad suele ser transitoria y responde típicamente al restablecimiento de la perfusión cerebral mediante la adopción de una posición supina o de Trendelenburg.

5.2 Control de reacciones alérgicas

Debe disponerse de opciones de tratamiento y supervisión médica inmediata por si hubiera reacciones anafilácticas después de administrar GARDASIL.

6 REACCIONES ADVERSAS

Resumen general de reacciones adversas

La administración de GARDASIL ha producido cefalea, fiebre, náusea y mareos, así como reacciones (dolor, hinchazón, eritema, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección.

Se sabe de casos de síncope, relacionados a veces con movimientos tónico-clónicos y otras actividades de tipo convulsivo después de la vacunación con GARDASIL, lo que puede ocasionar caídas y lesiones; se recomienda tener a la paciente en observación por 15 minutos después de la administración. [Véase Advertencias y precauciones (5.1).]

Se han observado casos de anafilaxia después de la vacunación con GARDASIL.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otras vacunas, de modo que pueden no corresponder a las tasas observadas en la práctica.

Estudios en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad

En cinco ensayos clínicos (tres de ellos con testigos tratados con sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo [AAHS], uno con testigos tratados placebo de solución salina y uno sin testigos), se administró GARDASIL, control de AAHS o placebo de solución salina a 8,878 participantes el día de la inscripción, y de nuevo aproximadamente 2 y 6 meses después; se evaluó la seguridad de las participantes, mediante supervisión complementada con boletines de reporte de vacunación (BRV), durante los 14 días posteriores a cada inyección de GARDASIL, control de AAHS o placebo de solución salina. Las participantes supervisadas mediante BRV fueron 5,088 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad en el momento de la inscripción, quienes recibieron GARDASIL, y 3,790 niñas y mujeres que recibieron control de AAHS o placebo de solución salina. Pocas participantes (0.1%) abandonaron el ensayo a causa de reacciones adversas. Las proporciones raciales de las participantes del estudio fueron: 62.3% caucásicas; 17.6% hispanas (de piel morena y clara); 6.8% asiáticas; 6.7% de otras razas; 6.4% afroamericanas; y 0.3% indígenas americanas.

Reacciones adversas comunes en el lugar de la inyección entre las niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad

En el Cuadro 1 se presentan las reacciones adversas observadas en el lugar de la inyección con una frecuencia mínima de 1.0% en las mujeres que recibieron GARDASIL, así como las que tuvieron mayor frecuencia que la observada entre quienes recibieron control de AAHS o placebo de solución salina.

Cuadro 1
Reacciones adversas en el lugar de la inyección*

Reacción adversa (1 a 5 días después de la vacunación)	GARDASIL	Control de AAHS**	Placebo de solución salina
	(N = 5,088) %	(N = 3,470) %	(N = 320) %
<i>Lugar de la 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
Hematoma	2.8	3.2	1.6

* Las reacciones adversas en el lugar de la inyección observadas en las mujeres que recibieron GARDASIL se manifestaron con una frecuencia mínima de 1.0%, y también con mayor frecuencia que la observada entre las que recibieron control de AAHS o placebo de solución salina.

** Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

En el Cuadro 2 se presenta un análisis de las reacciones adversas en el lugar de inyección, según la dosis, de las niñas y mujeres. En general, 94.3% de las niñas y mujeres vacunadas con GARDASIL consideraron que su reacción adversa en el lugar de inyección fue de intensidad de leve a moderada.

Cuadro 2
Evaluación de las reacciones adversas en el lugar de inyección después de cada dosis (1 a 5 días después de la vacunación)

Reacciones adversas	GARDASIL (frecuencia porcentual)			Control de AAHS* (frecuencia porcentual)			Placebo de solución salina (frecuencia porcentual)		
	Después de la dosis 1 N** = 5,011	Después de la dosis 2 N = 4,924	Después de la dosis 3 N = 4,818	Después de la dosis 1 N = 3,410	Después de la dosis 2 N = 3,351	Después de la dosis 3 N = 3,295	Después de la dosis 1 N = 315	Después de la dosis 2 N = 301	Después de la dosis 3 N = 300
Dolor	63.4	60.7	62.7	57.0	47.8	49.6	33.7	20.3	27.3
Leve a moderado	62.5	59.7	61.2	56.6	47.3	48.9	33.3	20.3	27.0
Intenso	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 a moderada	9.6	11.9	14.2	8.1	7.2	7.3	4.4	3.0	3.3
Intensa	0.6	0.8	0.9	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
Eritema	8.2	12.1	14.7	9.8	8.4	8.9	7.3	5.3	5.7
Leve a moderado	8.0	11.7	14.3	9.5	8.4	8.8	7.3	5.3	5.7
Intenso	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

* Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

** N = Número de participantes con seguimiento

*** La intensidad de la hinchazón y el eritema se midió por tamaño (en pulgadas): Leve = 0 a <1; Moderada = >1 a <2; Intensa = >2.

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

La cefalea fue la reacción adversa sistémica reportada con mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 28.2% y control de AAHS o placebo de solución salina = 28.4%). La fiebre fue la siguiente reacción adversa sistémica reportada con frecuencia en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 13.0% y control de AAHS o placebo de solución salina = 11.2%).

En el Cuadro 3 se presentan las reacciones adversas que se observaron con frecuencia mayor o igual a 1.0% entre las participantes que recibieron GARDASIL, donde la incidencia observada en el grupo de GARDASIL fue superior o igual a la incidencia en el grupo con control de AAHS o placebo de solución salina.

Cuadro 3
Reacciones adversas sistémicas comunes (GARDASIL > Control)*

Reacción adversa (1 a 15 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 5,088) %	Control de AAHS** o placebo de solución salina (N = 3,790) %
Pirexia	13.0	11.2
Náuseas	6.7	6.5
Mareos	4.0	3.7
Diarrea	3.6	3.5
Vómitos	2.4	1.9
Tos	2.0	1.5
Dolor dental	1.5	1.4
Inflamación de las vías respiratorias altas	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 indicadas en este cuadro son las que se observaron con frecuencia de al menos 1.0% entre las participantes que recibieron GARDASIL, y que fueron mayores o iguales que las observadas entre las que recibieron control de AAHS o placebo de solución salina.

** Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

En el Cuadro 4 se muestra un análisis de la fiebre en niñas y mujeres según la dosis.

Cuadro 4
Evaluación de la fiebre después de la dosis (1 a 5 días después de la vacunación)

Temperatura (°F)	GARDASIL (frecuencia porcentual)			Control de AAHS** o placebo de solución salina (frecuencia porcentual)		
	Después de la Dosis 1 N** = 4,945	Después de la Dosis 2 N = 4,804	Después de la Dosis 3 N = 4,671	Después de la Dosis 1 N = 3,681	Después de la Dosis 2 N = 3,564	Después de la Dosis 3 N = 3,467
≥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 de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

** N = Número de participantes con seguimiento

Reacciones adversas graves en toda la población de estudio

Un total de 237 entre los 25,274 participantes (niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad y niños de 9 a 15 años de edad) que recibieron tanto GARDASIL (N = 13,686) como control de AAHS (N = 11,004) o placebo de solución salina (N = 584) reportaron una reacción adversa sistémica grave después de alguna visita de vacunación durante los ensayos clínicos de GARDASIL.

Entre la población total del estudio (25,274 participantes), el investigador del estudio consideró que sólo 0.05% de las reacciones adversas sistémicas graves reportadas tuvieron relación con la vacuna. Las reacciones adversas sistémicas graves reportadas con mayor frecuencia para GARDASIL, en comparación con el control de AAHS o el placebo de solución salina e independientemente de la causalidad, fueron:

- Cefalea [0.02% GARDASIL (3 casos) vs 0.02% control de AAHS (2 casos)],
- Gastroenteritis [0.02% GARDASIL (3 casos) vs 0.02% control de AAHS (2 casos)],
- Apendicitis [0.03% GARDASIL (4 casos) vs 0.01% control de AAHS (1 caso)],
- Enfermedad inflamatoria péptica [0.02% GARDASIL (3 casos) vs 0.04% control de AAHS (4 casos)],
- Infecciones de las vías urinarias [0.02% GARDASIL (2 casos) vs 0.02% control de AAHS (2 casos)],
- Neumonía [0.02% GARDASIL (2 casos) vs 0.02% control de AAHS (2 casos)],
- Pielonefritis [0.02% GARDASIL (2 casos) vs 0.03% control de AAHS (3 casos)],
- Embolismo pulmonar [0.02% GARDASIL (2 casos) vs 0.02% control de AAHS (2 casos)],

Un caso de broncoespasmo (0.007% GARDASIL: 0.00% control de AAHS o placebo de solución salina); y dos casos de asma bronquial (0.02% GARDASIL: 0.0% control de AAHS o placebo de solución salina) fueron reportados como reacciones adversas sistémicas graves después de una visita de vacunación.

Además, en los estudios clínicos hubo una participante, del grupo que recibió GARDASIL, que reportó dos reacciones adversas graves en el lugar de la inyección (dolor y disminución del movimiento articular en el lugar de la inyección).

Dececos en la población de estudio

En todos los estudios clínicos, se reportaron 24 muertes entre los 25,274 participantes (GARDASIL: N = 13,686; control de AAHS: N = 11,004, placebo de solución salina: N = 584) (niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad; y niños de 9 a 15 años de edad). Los eventos reportados fueron congruentes con los sucesos previstos en poblaciones de adolescentes y adultos saludables. La causa más frecuente de muerte fueron los accidentes vehiculares (4 participantes que recibieron GARDASIL y 3 que recibieron control de AAHS), seguida por sobredosis o suicidio (2 participantes que recibieron GARDASIL y 2 que recibieron control de AAHS), y embolismo pulmonar o trombosis de venas profundas (1 participante que recibió GARDASIL y 1 que recibió control de AAHS). Además, se observaron 2 casos de septicemia, 1 caso de cáncer de páncreas, 1 caso de arritmia, 1 caso de tuberculosis pulmonar, 1 caso de hipertiroidismo, 1 caso de embolismo pulmonar e insuficiencia renal aguda de tipo postoperatorio, y 1 caso de lupus eritematoso sistémico en el grupo que recibió GARDASIL; 1 caso de asfixia y 1 caso de leucemia linfocítica aguda en el grupo que recibió control de AAHS; y 1 caso de meduloblastoma en el grupo que recibió placebo de solución salina.

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

En los estudios clínicos se evaluó la aparición de nuevas afecciones médicas en las niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad en el transcurso del seguimiento. En el Cuadro 5 se muestra el número de participantes que recibieron GARDASIL o control de AAHS o solución salina de placebo y que experimentaron una nueva afección médica, posiblemente indicativa de un trastorno inmunitario sistémico. Esta población incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de GARDASIL o control de AAHS o placebo de solución salina, y para las cuales se disponía de datos de seguridad.

Cuadro 5
Resumen de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad que reportaron una afección incidente, posiblemente indicativa de algún trastorno autoinmunitario sistémico después de la inscripción en los ensayos clínicos de GARDASIL, independientemente de la causalidad

Condiciones	GARDASIL (N = 10,706)	Control de AAHS* o placebo de solución salina (N = 9,412)
	n (%)	n (%)
Artralgia, artritis y artropatía**	(120) (1.1)	(98) (1.0)
Tiroiditis autoinmunitaria	4 (0.0)	1 (0.0)
Enfermedad celíaca	10 (0.1)	6 (0.1)
Diabetes insípida insulinoindependiente	2 (0.0)	2 (0.0)
Eritema nodoso	2 (0.0)	4 (0.0)
Hipertiroidismo***	27 (0.3)	21 (0.2)
Hipotiroidismo†	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)
Trastornos de pigmentación	4 (0.0)	3 (0.0)
Psoriasis#	13 (0.1)	15 (0.2)
Fenómeno de Raynaud	3 (0.0)	4 (0.0)
Artritis reumatoide††	6 (0.1)	2 (0.0)
Esclerodermia o 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 afecciones	245 (2.3)	218 (2.3)

* Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo
 ** Artralgia, artritis y artropatía abarca los siguientes padecimientos: artralgia, artritis, artritis reactiva y artropatía
 *** Hipertiroidismo abarca los siguientes padecimientos: enfermedad de Basedow, bocio, bocio nodular tóxico e hipertiroidismo
 † Hipotiroidismo abarca los siguientes padecimientos: hipotiroidismo y tiroiditis
 ‡ Enfermedad inflamatoria intestinal abarca los siguientes padecimientos: colitis ulcerante, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal
 ¶ Nefritis abarca los siguientes padecimientos: nefritis, lesión glomerulonefrítica mínima y glomerulonefritis proliferante
 § Trastornos de pigmentación abarca los siguientes padecimientos: trastorno pigmentario, despigmentación cutánea y vitiligo
 # Psoriasis abarca los siguientes padecimientos: psoriasis, psoriasis pustulosa y artropatía psoriática
 †† Artritis reumatoide abarca la artritis reumatoide juvenil. Una participante contada en el grupo de artritis reumatoide reportó artritis reumatoide como una reacción adversa en el Día 130.
 N = Número de participantes inscritas; n = Número de participantes con padecimientos médicos específicos.
 NOTA: aunque una participante puede tener dos o más nuevos padecimientos médicos, se le cuenta sólo una vez en cada categoría. La misma participante puede aparecer en distintas categorías.

Seguridad en el uso simultáneo con RECOMBIVAX HB en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad

En un estudio controlado con AAHS sobre 1,871 participantes con una media de edad de 20.4 años, se evaluó la seguridad de GARDASIL administrado en forma simultánea con la vacuna recombinante RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B. La distribución racial de las participantes del estudio fue: 61.6% caucásicas; 23.8% de otras razas; 11.9% afroamericanas; 1.6% hispanas (de piel morena y clara); 0.8% asiáticas; y 0.3% indígenas americanas. Entre las participantes que recibieron la vacunación simultánea, los índices de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección fueron similares a las de quienes sólo recibieron, o GARDASIL, o la vacuna RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B.

6.2 Experiencia de posventa

Se han reportado espontáneamente los siguientes eventos adversos durante el uso de GARDASIL después de su autorización. Dado que estos acontecimientos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño indefinido, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos de los sistemas circulatorio y linfático: anemia hemolítica autoinmunitaria, linfadenopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: embolismo pulmonar.
 Trastornos gastrointestinales: náuseas, pancreatitis, vómito.

Trastornos generales y problemas en el lugar de la inyección: astenia, escalofríos, muerte, fatiga, malestar general.

Trastornos del sistema inmunitario: enfermedades autoinmunitarias; reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas o anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

Trastornos del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síndrome de Guillain-Barré, cefalea, trastornos neuromotrices, parálisis, convulsiones, síncope (incluye los síncope asociados con movimientos tónicoclónicos y otras actividades de tipo convulsivo) que a veces provocan caídas y lesiones, mielitis transversal.

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda.

7 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

7.1 Uso con RECOMBIVAX HB

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse en forma simultánea (pero en lugares de inyección distintos) con la vacuna recombinante RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B [Véase Estudios Clínicos (14.6)]. No se ha estudiado la administración simultánea de GARDASIL y otras vacunas.

7.2 Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios clínicos, 13,293 participantes (GARDASIL: N = 6,644; control de AAHS o placebo de solución salina: N = 6,649) a quienes se dio seguimiento después del Mes 7 usaron anticonceptivos hormonales durante un total de 17,597 personas/año (65.1% del tiempo total de seguimiento en los estudios). Ni el uso ni la omisión del uso de anticonceptivos hormonales entre las participantes del estudio alteró la respuesta inmunitaria en la población de eficacia según el protocolo (PPE).

7.3 Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Los tratamientos de inmunosupresión, como el uso de radioterapia, antimetabolitos, fármacos alquilantes o citotóxicos, y corticosteroides (administrados en dosis superiores a las fisiológicas), pueden reducir las respuestas inmunitarias a las vacunas [Véase Advertencias y precauciones (5.1)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría B:

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas hembras a las que se les administraron dosis hasta 300 veces mayores que la dosis humana (en mg/kg), sin encontrar indicio alguno de deterioro de la fertilidad o daños fetales a causa del GARDASIL. Sin embargo, no se cuenta con estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de la reproducción en animales no siempre predicen las respuestas de los seres humanos, GARDASIL debe administrarse durante el embarazo sólo si es absolutamente necesario.

Se realizó una evaluación del efecto de GARDASIL sobre el desarrollo embrionario de las ratas, antes y después del destete. A un grupo de ratas se les administró GARDASIL en dos ocasiones antes de la gestación, y otras dos veces durante el periodo de organogénesis (Día 6 de la gestación) y en el Día 7 de la lactancia. A un segundo grupo de ratas preñadas se les administró GARDASIL sólo durante el periodo de organogénesis (Día 6 de la gestación) y en el Día 7 de la lactancia. La vacuna GARDASIL fue administrada por inyección intramuscular en dosis de 0.5 mL/rata/ocasión (un exceso aproximado de 300 veces en comparación con la dosis humana, expresada en mg/kg). No se observó ningún efecto adverso en el apareamiento, la fertilidad, la preñez, el parto, la lactancia o el desarrollo embrionario, ni antes ni después del destete. Tampoco se reportaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna, ni se tuvieron pruebas de teratogénesis en este estudio. Además, no se presentó ningún efecto relacionado con el tratamiento respecto a los signos de desarrollo, conducta, desempeño reproductivo o fertilidad de la descendencia. No se ha estudiado el efecto de GARDASIL sobre la fertilidad masculina.

En los estudios clínicos, las mujeres participantes se sometieron a pruebas urinarias de embarazo antes de recibir cada dosis de GARDASIL. A las mujeres que se embarazaron antes de concluir el tratamiento de tres dosis con GARDASIL se les indicó que pospusieran las dosis restantes de la vacuna hasta el término del embarazo.

GARDASIL no está indicado en mujeres mayores de 27 años de edad. No obstante, se recopilaron datos de seguridad sobre mujeres de 16 a 45 años de edad, y 3,620 mujeres (GARDASIL N = 1,796 vs control de AAHS o el placebo de solución salina N = 1,824) reportaron al menos un embarazo.

Las proporciones totales de embarazos con resultados adversos, definidos como la suma de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas respecto al total de embarazos con resultados conocidos (excepto los abortos provocados), fueron de 23.3% (423/1,812) en las participantes que recibieron GARDASIL, y de 24.1% (438/1,820) en las participantes que recibieron control de AAHS o placebo de solución salina.

En total, 54 y 63 participantes del grupo vacunado con GARDASIL, o tratado con control de AAHS o placebo de solución salina, respectivamente (3.0% y 3.5% de las mujeres que reportaron un embarazo en sus respectivos grupos experimentales), sufrieron alguna reacción adversa grave durante el embarazo. Los eventos referidos con mayor frecuencia fueron situaciones que pueden suscitar la necesidad de una cesárea (p.ej., fracaso del trabajo de parto, presentación fetal anómala, desproporción cefalopélvica), inicio prematuro del parto (p.ej., amenaza de aborto, ruptura prematura de las membranas) y trastornos médicos asociados con el embarazo (p.ej., preeclampsia, hiperemesis). Las proporciones de embarazadas que sufrieron dichos acontecimientos en los grupos tratados con GARDASIL y con control de AAHS o placebo de solución salina fueron similares.

Se presentaron 40 casos de anomalías congénitas en los embarazos de participantes vacunadas con GARDASIL, y 30 casos en los embarazos de participantes que recibieron control de AAHS o placebo de solución salina.

Se realizaron subanálisis ulteriores para evaluar los embarazos cuyo inicio estimado ocurrió 30 días o más después de la administración de una dosis de GARDASIL o de control de AAHS o placebo de solución salina. En el caso de embarazos con inicio estimado en los 30 días siguientes a la vacunación, se observaron cinco casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con un caso de anomalía congénita en el grupo que recibió control de AAHS o placebo de solución salina. Algunas de las anomalías congénitas observadas en los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días siguientes a la vacunación fueron: estenosis pilórica, megacolon congénito, hidronefrosis congénita, displasia de la cadera y pie equino varo. Asimismo, en los embarazos iniciados más de 30 días después de la vacunación, se observaron 35 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con 29 casos en el grupo que recibió control de AAHS o placebo de solución salina.

Registro de embarazos para GARDASIL

Merck & Co., Inc. lleva un Registro de embarazos para dar seguimiento a los resultados fetales de las mujeres embarazadas que estuvieron expuestas a GARDASIL. Se invita a las pacientes y a sus proveedores de atención médica a llamar sin costo al (800) 986-8999 para notificar todos los casos de exposición a GARDASIL durante el embarazo.

8.3 Madres lactantes

Mujeres de 16 a 26 años de edad

No se sabe si GARDASIL se excreta con la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan con la leche humana, se debe ser prudente al administrar GARDASIL a las mujeres que estén lactando.

Se administró GARDASIL o control de AAHS a 995 mujeres lactantes (vacuna: N = 500, control de AAHS: N = 495) durante el período de vacunación de los ensayos clínicos.

En total, 21 y 10 bebés, de las participantes que recibieron GARDASIL o control de AAHS, respectivamente (es decir, 4.2% y 2.0% del total de participantes en lactancia durante el período en que recibieron GARDASIL o control de AAHS), sufrieron una reacción adversa grave.

En un análisis *post hoc* de los estudios clínicos, un mayor número de lactantes (n = 6) cuyas madres recibieron GARDASIL presentaron enfermedades respiratorias agudas en los 30 días subsiguientes a la vacunación de la madre, en comparación con los lactantes (n = 2) de madres que recibieron control de AAHS. En estos estudios, los índices de otras reacciones adversas de la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación.

8.4 Uso pediátrico

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

Se realizaron estudios clínicos de varones pediátricos de 9 a 15 años de edad, cuyos respectivos datos de seguridad se incorporaron a los casos de reacciones adversas graves y muerte. [Véase Reacciones Adversas (6.1).]

8.5 Uso geriátrico

No se ha evaluado ni la seguridad ni la eficacia de GARDASIL en personas mayores de 65 años de edad.

8.6 Mujeres inmunodeprimidas

La respuesta inmunitaria a GARDASIL puede ser menor en las personas inmunodeprimidas [véase Interacciones con otros fármacos (7.3)].

10 SOBREDOSIS

Ha habido reportes de administración de dosis de GARDASIL superiores a la recomendada.

En general, el perfil de acontecimientos adversos reportados con sobredosis fue similar al de las dosis individuales recomendadas de GARDASIL.

11 DESCRIPCIÓN

GARDASIL, vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante, es una vacuna recombinante cuadrivalente, de tipo no infeccioso, preparada a partir de partículas pseudovirales (VLP) purificadas de la proteína principal de la cápsida (L1) de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones separadas en *Saccharomyces cerevisiae* recombinante y se autoensamblan como VLP. El proceso de fermentación se basa en la proliferación de *S. cerevisiae* en medios de fermentación químicamente definidos, que incluyen vitaminas, aminoácidos, sales minerales y carbohidratos. Las VLP que las células de levadura liberan por ruptura celular, se purifican mediante una serie de métodos químicos y físicos. Las VLP purificadas son adsorbidas sobre un adyuvante de aluminio preformado (sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna cuadrivalente de VLP contra el VPH es una suspensión líquida estéril que se prepara combinando las VLP adsorbidas correspondientes a cada tipo de VPH y cantidades adicionales del adyuvante de aluminio, junto con la solución amortiguadora de purificación final.

GARDASIL es una suspensión inyectable estéril que se administra por vía 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 (en forma de 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 inyectable. El producto no contiene ni conservadores ni antibióticos.

Después de agitarlo bien, GARDASIL es un líquido blanco y turbio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El VPH infecta únicamente a los seres humanos. Los estudios en animales con virus de papilomas animales análogos sugieren que la eficacia de las vacunas de VLP de la proteína L1 podría deberse al desarrollo de respuestas inmunitarias humorales. Los seres humanos desarrollan una respuesta inmunitaria humoral a la vacuna, aunque se desconoce el mecanismo exacto de protección.

13 TOXICOLOGÍA EXTRACLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado ni el potencial carcinogénico ni la genotoxicidad de GARDASIL. GARDASIL no afectó ni el apareamiento, ni la fertilidad ni la supervivencia embrionaria o fetal, cuando les fue administrado a ratas hembras en dosis de 120 mcg de proteína total, lo que corresponde aproximadamente a una sobredosis de 300 veces la dosis humana proyectada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La NIC de grado 2/3 y el AIS son los precursores inmediatos y necesarios del carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma cervicouterino, respectivamente. Está demostrado que su detección y eliminación previene el cáncer; por lo tanto, estos precursores actúan como marcadores de pronóstico para la prevención del cáncer cervicouterino. En los estudios clínicos, los casos de NIC de grado 2/3 y AIS fueron los criterios de evaluación de la eficacia para cuantificar la prevención del cáncer cervicouterino. Además, los casos de neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal (NIV de grado 2/3 y NIVa de grado 2/3) fueron los criterios de evaluación de la eficacia para medir la prevención de los cánceres vulvares y vaginales causados por el VPH, y las observaciones de lesiones genitales externas fueron los criterios de valoración para la prevención de las verrugas genitales.

La eficacia se evaluó en 4 estudios clínicos aleatorizados de fase II y III, con doble enmascaramiento y controlados con AAHS. En el primer estudio de fase II se evaluó el componente de VPH 16 de GARDASIL (Protocolo 005 o Estudio 1, N = 2,391); en el segundo, se evaluaron todos los componentes de GARDASIL (Protocolo 007 o Estudio 2, N = 551). En los estudios de fase III, GARDASIL se evaluó en 5,442 participantes (Estudio 3 o Protocolo 013 [FUTURO I]) y 12,157 participantes (Estudio 4 o Protocolo 015 [FUTURO II]). En conjunto, estos cuatro estudios evaluaron a 20,541 mujeres de edades comprendidas entre 16 y 26 años en el momento de la inscripción, con una media de edades de 20.0 años. Las proporciones raciales de las participantes del estudio fueron: 70.4% caucásicas; 12.2% hispanas (de piel morena y clara); 8.8% de otras razas; 4.6% afroamericanas; 3.8% asiáticas; y 0.2% indígenas americanas. La mediana de duración del seguimiento para los Estudios 1, 2, 3 y 4 fue de 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años, respectivamente. Las participantes recibieron vacuna o control de AAHS el día de la inscripción, y nuevamente 2 y 6 meses después. La eficacia fue analizada de modo individual para cada estudio y para todos los estudios combinados, conforme a un plan clínico prospectivo.

En total, 73% de las participantes no habían estado expuestas (es decir, eran PCR [reacción en cadena de la polimerasa] negativas y seronegativas para los cuatro tipos del VPH incluidos en la vacuna) a los cuatro tipos del VPH incluidos en la vacuna en el momento de la inscripción.

Un total de 27% de las participantes presentó pruebas de exposición previa o infección activa al menos con uno de los cuatro tipos del VPH incluidos en la vacuna. Entre éstas, 74% presentaron pruebas de exposición previa o infección activa con sólo uno de los cuatro tipos del VPH incluidos en la vacuna y ninguna exposición (PCR negativas y seronegativas) a los tres tipos restantes.

Entre las participantes que no habían estado expuestas (PCR negativas y seronegativas) a los cuatro tipos del VPH incluidos en la vacuna, las NIC, verrugas genitales, NIV y NIVa causadas por cualquiera de los cuatro tipos del VPH incluidos en la vacuna se contaron como criterios de valoración.

Entre las participantes que resultaron positivas el Día 1 (PCR positivas y/o seropositivas) a uno de los tipos del VPH incluidos en la vacuna, no se incluyeron en el análisis de eficacia profiláctica los criterios de valoración asociados a dicho tipo. Se contaron los criterios de valoración asociados con los tipos a los cuales la participante no había estado expuesta (PCR negativa y seronegativa).

Por ejemplo, en las participantes que resultaron positivas el Día 1 para el VPH 18 (PCR positivas y/o seropositivas), las lesiones producidas por el VPH 18 no se contaron en las evaluaciones de eficacia profiláctica. Las lesiones provocadas por los tipos 6, 11 y 16 del VPH sí se incluyeron en las evaluaciones de eficacia profiláctica. Se utilizó el mismo planteamiento para los demás tipos.

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

GARDASIL se administró sin examen previo de detección de infección por VPH, y los ensayos de eficacia permitieron la inscripción de participantes independientemente de la presencia o ausencia del VPH al inicio del estudio (es decir, el resultado de la PCR o su estado serológico). Las participantes con infección actual o previa de uno de los tipos del VPH incluidos en la vacuna no fueron incluidas en las evaluaciones de eficacia profiláctica para dicho tipo.

Los principales análisis de eficacia con respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se realizaron en la población de eficacia según el protocolo (PPE), consistente en mujeres que recibieron las tres vacunas durante el año posterior a su inscripción, no presentaron grandes desviaciones respecto del protocolo de estudio, y no estuvieron expuestas (PCR negativas en las muestras cervicovaginales y seronegativas) a los tipos del VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la Dosis 1 y hasta un mes después de la Dosis 3 (Mes 7). Se midió la eficacia a partir de la visita del Mes 7.

GARDASIL fue eficaz al reducir la incidencia de NIC (de cualquier grado, incluido el NIC de grado 2/3); AIS; verrugas genitales; NIV (de cualquier grado) y NIVa (de cualquier grado) asociados a los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH incluidos en la vacuna, en mujeres que ya eran PCR negativas y seronegativas al inicio del estudio (Cuadro 6).

Además, las participantes que ya estaban infectadas con uno o más de los tipos de VPH incluidos en la vacuna antes de vacunarse, recibieron protección contra las lesiones precancerosas del cuello uterino y las lesiones genitales externas causadas por los otros tipos del VPH incluidos en la vacuna.

Cuadro 6
Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población PPE* de mujeres de 16 a 26 años de edad para los tipos del VPH incluidos en la vacuna**

Población	GARDASIL		Control de AAHS		% de eficacia (IC de 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
NIC de grado 2/3 o AIS relacionados con VPH 16 o VPH 18					
Estudio 1***	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Estudio 2	231	0	230	1	100.0 (-374.9, 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)
NIC de grado 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16 o VPH 18					
Protocolos combinados†	7402	2	7205	93	97.9 (92.3, 99.8)
NIV de grado 2/3 relacionada con el VPH 16 o VPH 18					
Estudio 2	231	0	230	0	No se calculó
Estudio 3	2219	0	2239	6	100.0 (89.2, 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)
NIVa de grado 2/3 relacionada con el VPH 16 o VPH 18					
Estudio 2	231	0	230	0	No se calculó
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)
NIC (NIC de grado 1, NIC de grado 2/3) o AIS asociados con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH					
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 6, 11, 16 o 18 del VPH					
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 el VPH 6 y el VPH 11					
Protocolos combinados†	6932	2	6896	189	99.0 (96.2, 99.9)

* La población PPE constó de mujeres que recibieron las tres vacunas en el año siguiente a la inscripción, no presentaron grandes desviaciones respecto del protocolo de estudio, y no estuvieron expuestas (PCR negativas y seronegativas) a los tipos del VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la Dosis 1 y hasta un mes después de la Dosis 3 (Mes 7).

** Véase en el Cuadro 7 un análisis del efecto de la vacuna en la población general.

*** Se evaluó únicamente el componente VLP de la proteína L1 del VPH 16 del GARDASIL.

† Los análisis de los ensayos combinados se planificaron de modo prospectivo e incluyeron el uso de criterios de ingreso al estudio similares.

N = Número de participantes con al menos una visita de seguimiento después del Mes 7

IC = Intervalo de confianza

Nota 1: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza fueron ajustados por persona-tiempo de seguimiento.

Nota 2: El primer análisis del cuadro (es decir, NIC de grado 2/3, AIS o alguna enfermedad peor relacionada con el VPH 16 o el VPH 18) fue el criterio de evaluación primario del plan de desarrollo de la vacuna.

Nota 3: Estudio 1 = Protocolo 005; Estudio 2 = Protocolo 007; Estudio 3 = Protocolo 013; y Estudio 4 = Protocolo 015.

Nota 4: el Cuadro 6 no incluye casos debidos a tipos del VPH no incluidos en la vacuna.

Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Se notó que la eficacia profiláctica contra las enfermedades cérvicouterinas y genitales generales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, en una fase de extensión del Estudio 2 que incluyó datos hasta el mes 60, fue de 100% (IC de 95%: 12.3%, 100.0%) entre las participantes de la población, según el protocolo, que no habían estado expuestas a los tipos del VPH relevantes.

GARDASIL fue eficaz contra enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en mujeres que no habían estado expuestas a dichos tipos específicos de VPH al momento de iniciarse el estudio.

14.2 Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades asociadas a los tipos 6, 11, 16 ó 18 del VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna

En los ensayos clínicos participaron mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna, y se realizaron análisis adicionales para evaluar el efecto de GARDASIL respecto de las enfermedades cérvicouterinas y genitales asociadas a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en esas mujeres. Aquí, los análisis incluyeron eventos que ocurrieron entre las mujeres sin importar ni los resultados de su prueba de PCR ni su estado serológico al inicio del estudio, entre otros, las infecciones por VPH que estaban presentes al inicio de la vacunación, así como los eventos resultantes de infecciones adquiridas después de la vacunación.

En el Cuadro 7 se muestra el efecto de GARDASIL en las mujeres, sin importar su exposición actual o previa a una vacuna contra algún tipo de VPH. El efecto fue medido a partir de un mes después de la Dosis 1. La eficacia profiláctica denota la eficacia de la vacuna en las mujeres que no han estado expuestas (PCR negativas y seronegativas) a los tipos del VPH pertinentes al inicio de la vacunación. También se presenta el efecto de la vacuna en las mujeres que ya eran positivas a la infección por el VPH de la vacuna, así como el efecto de la vacuna en las mujeres, sin importar ni los resultados de la prueba de PCR inicial ni el estado serológico de los VPH incluidos en la vacuna. La mayoría de los casos de NIC y verrugas genitales, NIV y NIVA asociados a un tipo de VPH incluido en la vacuna que se detectaron en el grupo que recibió GARDASIL, se produjeron como consecuencia de una infección por el tipo de VPH pertinente, que ya estaba presente el Día 1.

No hubo pruebas contundentes de protección contra enfermedades producidas por los tipos del VPH para los cuales las mujeres eran PCR positivas, independientemente de su estado serológico al inicio del estudio.

Cuadro 7

Eficacia de GARDASIL contra enfermedades asociadas a los tipos 6, 11, 16 ó 18 del VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna

Criterios de evaluación	Análisis	GARDASIL o vacuna de VLP de la proteína L1 del VPH 16		Control de AAHS		Reducción porcentual (%) (IC de 95%)
		N	Casos	N	Casos	
NIC de grado 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16 o VPH 18	Eficacia profiláctica*	9346	4	9407	155	97.4 (93.3, 99.3)
	Positivas para el VPH 16 y/o VPH 18 el Día 1	2870	142	2898	148**	--
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa al VPH 16 ó VPH 18**	9836	146	9904	303	51.8 (41.1, 60.7)†
NIV de grado 2/3 o NIVA de grado 2/3 asociadas con el VPH 16 o VPH 18	Eficacia profiláctica*	8642	1	8673	34	97.0 (82.4, 99.9)
	Positivas para el VPH 16 y/o VPH 18 el Día 1	1880	8	1876	4	--
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa al VPH 16 ó VPH 18**	8955	9	8968	38	76.3 (50.0, 89.9)†
NIC (NIC de grado 2/3) o AIS asociados con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH	Eficacia profiláctica*	8630	16	8680	309	94.8 (91.5, 97.1)
	Seropositivas a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en el Día 1	2466	186‡	2437	213‡	--
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna***	8819	202	8854	522	61.5 (54.6, 67.4)†
Verrugas genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH	Eficacia profiláctica*	8761	10	8792	252	96.0 (92.6, 98.1)
	Positivas a los tipos 6, 11, 16 y/o 18 del VPH en el Día 1	2501	51#	2475	55#	--
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna***	8955	61	8968	307	80.3 (73.9, 85.3)†
Verrugas genitales relacionadas con el VPH 6 o VPH 11	Eficacia profiláctica*	7769	9	7792	246	96.4 (93.0, 98.4)
	Positivas al VPH 6 y/o VPH 11 el Día 1	1186	51	1176	54	--
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna***	8955	60	8968	300	80.1 (73.7, 85.2)†

* Incluye todas las participantes que recibieron al menos una vacuna y que no habían estado expuestas (PCR negativas y seronegativas) a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en el Día 1. El recuento de casos empezó un mes después de la Dosis 1.
 ** De los 148 casos de control de AAHS que tenían NIC de grado 2/3 ocasionada por el VPH 16 o VPH 18, dos participantes carecieron de resultados de PCR o serología para el Día 1.
 *** Incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna (independientemente de la presencia o ausencia de VPH el Día 1). El recuento de casos se inició un mes después de la Dosis 1.
 † La reducción porcentual incluye la eficacia profiláctica de GARDASIL, así como el efecto de GARDASIL en la evolución de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.
 ‡ Incluye dos participantes del grupo de control de AAHS sin datos, ni serológicos ni de PCR, en el Día 1.
 # Incluye una participante sin datos serológicos ni de PCR en el Día 1.
 IC = Intervalo de confianza
 N = Número de participantes con al menos una visita de seguimiento después del Día 1.
 Nota 1: el criterio de evaluación integral de la NIC de grado 2/3 o el AIS ocasionados por los tipos 16 ó 18 del VPH, incluyó datos de los Estudios 1, 2, 3 y 4. Los otros criterios de evaluación incluyeron únicamente los datos de los Estudios 2, 3 y 4.
 Nota 2: el estado positivo en el Día 1 se refiere a una participante PCR positiva y/o seropositiva para el tipo de VPH respectivo en el Día 1.

Nota 3: el Cuadro 7 no incluye enfermedades causadas por tipos del VPH no incluidos en la vacuna. Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.3 Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier enfermedad genital asociada al VPH en cualquier tipo en mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su infección actual o previa con tipos del VPH incluidos o no en la vacuna

El efecto de GARDASIL contra la carga general de enfermedades cérvicouterinas, vulvares y vaginales asociadas al VPH (es decir, enfermedades causadas por cualquier tipo de VPH) es el resultado de una combinación de la eficacia profiláctica contra los tipos del VPH incluidos en la vacuna, la contribución de enfermedades ocasionadas por los tipos del VPH incluidos en la vacuna en el momento de la vacunación, y la contribución de enfermedades ocasionadas por tipos del VPH no incluidos en la vacuna.

Se llevaron a cabo análisis de eficacia adicionales en dos poblaciones: (1) una población que, en general, no había estado expuesta al VPH (negativa a los 14 tipos comunes de VPH y con citología de Papanicolaou negativa para LIE [Lesión Intraepitelial Escamosa] el Día 1), casi equivalente a una población de adolescentes que no habían tenido relaciones sexuales y adultas jóvenes, y (2) la población general del estudio, compuesta de adultas jóvenes sin importar su estado de VPH al inicio del estudio, algunas de las cuales ya tenían enfermedades asociadas al VPH al inicio de la vacunación.

Entre las mujeres que no habían estado expuestas al VPH en general y entre todas las mujeres de la población del estudio (incluidas las que ya estaban infectadas por el VPH al inicio de la vacunación), GARDASIL redujo la incidencia total de la NIC de grado 2/3 o AIS; de la NIC de grado 2/3 o la NIVA de grado 2/3; de la NIC (de cualquier grado) o el AIS; y de las verrugas genitales (Cuadro 8). Estas reducciones se debieron principalmente a la disminución de las lesiones causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en mujeres que nunca habían estado expuestas (seronegativas y PCR negativas) al tipo pertinente específico de VPH incluido en la vacuna. Las mujeres infectadas podrían tener ya NIC de grado 2/3 o AIS al inicio de la vacunación y algunas de ellas podrían presentar NIC de grado 2/3 o AIS durante el seguimiento, ya sea asociado a un tipo de VPH incluido o no en la vacuna y presente en el momento de la vacunación, o asociado a un tipo de VPH no incluido en la vacuna y ausente en el momento de la vacunación.

Cuadro 8

Eficacia de GARDASIL en la prevención de cualquier enfermedad genital asociada al VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su infección actual o previa con tipos del VPH incluidos o no en la vacuna

Criterios de evaluación causados por tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna	Análisis	GARDASIL				Reducción porcentual (%) (IC de 95%)
		N	Caso	N	Caso	
NIC de grado 2/3 o AIS	Eficacia profiláctica*	4616	77	4680	136	42.7 (23.7, 57.3)
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	8559	421	8592	516	18.4 (7.0, 28.4)***
NIV de grado 2/3 y NIVA de grado 2/3	Eficacia profiláctica*	4688	7	4735	31	77.1 (47.1, 91.5)
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	8688	30	8701	61	50.7 (22.5, 69.3)***
NIC (de cualquier grado) o AIS	Eficacia profiláctica*	4616	272	4680	390	29.7 (17.7, 40.0)
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos o no incluidos en 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)
	Mujeres sin importar su exposición actual o previa a los tipos del VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	8688	132	8701	350	62.5 (54.0, 69.5)***

* Incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna y cuya citología de Papanicolaou resultó negativa para LIE [Lesión Intraepitelial Escamosa] el Día 1, y que no habían estado expuestas a los 14 tipos comunes de VPH en el Día 1. El recuento de casos se inició un mes después de la Dosis 1.
 ** Incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna (independientemente de la presencia o ausencia de VPH al inicio del estudio o del resultado de la citología de Papanicolaou en el Día 1). El recuento de casos se inició un mes después de la Dosis 1.
 *** La reducción porcentual incluye la eficacia profiláctica de GARDASIL, así como el efecto de GARDASIL en la evolución de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.
 IC = Intervalo de confianza
 Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

La eficacia general de GARDASIL varía en función de la presencia o ausencia de alguna infección y enfermedad por VPH al inicio del estudio, la incidencia de infecciones contra las cuales GARDASIL ha demostrado brindar protección y las infecciones contra las cuales GARDASIL no ha demostrado brindar protección.

La eficacia de GARDASIL para los tipos del VPH no incluidos en la vacuna (es decir, la eficacia por protección cruzada) es un componente del efecto general de la vacuna sobre las tasas de NIC de grados 2/3 o peores, causadas por el VPH. En la base de datos combinada de los Estudios 3 y 4 no se demostró que hubiera eficacia de protección cruzada contra las enfermedades causadas por tipos del VPH no incluidos en la vacuna.

GARDASIL no brinda protección contra las enfermedades genitales no asociadas al VPH. Una participante vacunada con GARDASIL en el Estudio 3 desarrolló un carcinoma genital de células escamosas externo bien diferenciado en el Mes 24. No se detectó el DNA del VPH, ni en la lesión ni en ninguna otra de las muestras tomadas durante el estudio.

En las 18,150 participantes inscritas en los Estudios 2, 3 y 4, GARDASIL redujo en 23.9% (IC del 95%: 31.7%) el número de procedimientos terapéuticos cérvicouterinos definitivos.

14.4 Otros estudios

No hay suficientes datos como para establecer la eficacia de GARDASIL en las mujeres de 27 a 45 años de edad.

14.5 Inmunogenicidad

Ensayos para medir la respuesta inmunitaria
 Aún no se determina el título mínimo de anticuerpos contra el VPH que otorga protección eficaz.

Puesto que hubo pocos casos de enfermedad entre las participantes que no habían estado expuestas (PCR negativas y seronegativas) a los tipos del VPH incluidos en la vacuna al inicio del estudio en el grupo vacunado con GARDASIL, no ha sido posible establecer los títulos mínimos de anticuerpos contra VPH 6, VPH 11, VPH 16 y VPH 18 que dan protección contra las enfermedades clínicas causadas por los tipos 6, 11, 16 y/o 18 del VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL fue evaluada en 20,132 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL, N = 10,723; control de AAHS o placebo de solución salina, N = 9,409).

Se emplearon inmunoensayos específicos para cada tipo, con estándares igualmente específicos para cada tipo, a fin de evaluar la inmunogenicidad ante cada tipo de VPH de la vacuna. En estos ensayos se determinaron las concentraciones de anticuerpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son propias de cada tipo de VPH; por consiguiente, no resulta adecuado hacer comparaciones, ni entre tipos ni con otros ensayos.

Respuesta inmunitaria a GARDASIL

Los análisis primarios de inmunogenicidad se llevaron a cabo en una población de inmunogenicidad según el protocolo (PPI). Esta población constaba de personas seronegativas y PCR negativas a los tipos del VPH pertinentes en el momento de la inscripción, que permanecieron PCR negativas a los tipos del VPH pertinentes durante un mes después de la Dosis 3 (Mes 7), que recibieron las tres vacunas y que no se desviaron del protocolo del estudio en formas que hubiesen podido interferir en los efectos de la vacuna.

Se determinó la inmunogenicidad mediante: (1) el porcentaje de participantes seropositivos para anticuerpos contra el correspondiente tipo de VPH en la vacuna y (2) la media geométrica de los títulos (MGT).

En los estudios clínicos, 99.8%, 99.8%, 99.8% y 99.5% de las niñas y mujeres que recibieron GARDASIL se habían vuelto seropositivas a los anticuerpos contra VPH 6, VPH 11, VPH 16 y VPH 18, respectivamente, al cabo de un mes después de la Dosis 3 en todos los grupos de edades analizadas. Las MGT de anticuerpos contra VPH 6, VPH 11, VPH 16 y VPH 18 alcanzaron sus máximos niveles en el Mes 7. Las MGT declinaron hasta el Mes 24, y luego se estabilizaron hasta el Mes 36 en concentraciones por arriba de la referencia basal (Cuadro 9). No se ha establecido la duración de la inmunidad después de un programa completo de inmunización con GARDASIL.

CORTE AQUÍ (información para el profesional de la salud)

Cuadro 9
Resumen de medias geométricas de los títulos de anticuerpos contra el VPH por cLIA en la población PPI*

Tiempo de estudio	GARDASIL N** = 276			Control de AAHS N = 275		
	n***	Media geométrica del título (IC de 95%) mMU/mL†	n	Media geométrica del título (IC de 95%) mMU/mL	n	Media geométrica del título (IC de 95%) mMU/mL
Anticuerpos contra el VPH 6						
Mes 7	208	582.2 (527.2, 642.8)	198	4.6 (4.3, 4.8)		
Mes 24	192	93.7 (82.2, 106.9)	188	4.6 (4.3, 5.0)		
Mes 36	183	93.8 (81.0, 108.6)	184	5.1 (4.7, 5.6)		
Anticuerpos contra el VPH 11						
Mes 7	208	696.5 (617.8, 785.2)	198	4.1 (4.0, 4.2)		
Mes 24	190	97.1 (84.2, 112.0)	188	4.2 (4.0, 4.3)		
Mes 36	174	91.7 (78.3, 107.3)	180	4.4 (4.1, 4.7)		
Anticuerpos contra el VPH 16						
Mes 7	193	3889.0 (3318.7, 4557.4)	185	6.5 (6.2, 6.9)		
Mes 24	174	393.0 (335.7, 460.1)	175	6.8 (6.3, 7.4)		
Mes 36	176	507.3 (434.6, 592.0)	170	7.7 (6.8, 8.8)		
Anticuerpos contra el VPH 18						
Mes 7	219	801.2 (693.8, 925.4)	209	4.6 (4.3, 5.0)		
Mes 24	204	59.9 (49.7, 72.2)	199	4.6 (4.3, 5.0)		
Mes 36	196	59.7 (48.5, 73.5)	193	4.8 (4.4, 5.2)		

* La población PPI constó de mujeres que recibieron las tres vacunas dentro del límite de días predefinido, no presentaron desviaciones mayores respecto del protocolo de estudio, cumplieron los criterios predefinidos para el intervalo entre las visitas de los Meses 6 y 7, y no tuvieron exposición previa (PCR negativas y seronegativas) a los tipos del VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la Dosis 1 y hasta un mes después de la Dosis 3 (Mes 7).

** Número de participantes aleatorizadas a su respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos una inyección.

*** Número de participantes en el análisis según el protocolo, que tenían datos en el momento del estudio especificado.

† mMU = miliunidades Merck.

Nota: estos datos corresponden al Estudio 2.

Control de AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

IC = Intervalo de confianza

Comparación de la eficacia de GARDASIL en mujeres jóvenes y niñas

En un estudio clínico, las MGT de anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niñas de 10 a 15 años de edad se compararon con las respuestas observadas en mujeres jóvenes de 16 a 23 años de edad. De entre las participantes que recibieron GARDASIL, entre 99.1 y 100% se volvieron seropositivas a los anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH un mes después de recibir la Dosis 3.

En el Cuadro 10, las MGT de anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH obtenidas un mes después de la Dosis 3 en niñas de 9 a 15 años, se comparan con las observadas en mujeres jóvenes de 16 a 26 años.

Cuadro 10
Comparación de inmunogenicidad entre niñas de 9 a 15 años de edad y mujeres jóvenes de 16 a 26 años de edad (MGT de anticuerpos contra el VPH en el Mes 7)

Ensayo (cLIA)	Niñas de 9 a 15 años de edad (Protocolos 016 y 018) N* = 1,121			Mujeres jóvenes 16 a 26 años de edad (Protocolos 013 y 015) N* = 1,121		
	n**	MGT***	(IC de 95%)	n	MGT	(IC de 95%)
Anticuerpos contra el VPH 6	915	928.7	(874.0, 896.8)	2631	542.6	(526.2, 559.6)
Anticuerpos contra el VPH 11	915	1303.0	(1223.1, 1388.0)	2655	761.5	(735.3, 788.6)
Anticuerpos contra el VPH 16	913	4909.2	(4547.6, 5299.5)	2570	2293.9	(2185.0, 2408.2)
Anticuerpos contra el VPH 18	920	1039.8	(964.9, 1120.4)	2796	461.6	(444.0, 480.0)

* Número de participantes aleatorizadas a su respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos una inyección.

** Número de participantes que contribuyeron al análisis

*** MGT = Media geométrica del título en mMU/mL (mMU = miliunidades Merck)

IC = Intervalo de confianza

En la base de datos combinada de estudios sobre la inmunogenicidad de GARDASIL, las respuestas contra el VPH observadas entre las niñas de 9 a 15 años de edad un mes después de la Dosis 3 no fueron inferiores a las observadas en mujeres jóvenes de 16 a 26 años de edad.

Con base en esta comparación de inmunogenicidades, se infiere la eficacia de GARDASIL en niñas de 9 a 15 años de edad.

Respuesta de la MGT ante variaciones del régimen posológico en mujeres de 18 a 26 años de edad

Las participantes evaluadas en la población PPE de los estudios clínicos recibieron las tres vacunas en el plazo de un año después de la inscripción. El 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 en el régimen de vacunación) y una flexibilidad de ± 2 meses para la Dosis 3 (es decir, del Mes 4 al Mes 8 en el régimen de vacunación) no afectan las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

Duración de la respuesta inmunitaria a GARDASIL

No se ha establecido la duración de la inmunidad después de un programa completo de inmunización con GARDASIL. La máxima MGT para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH ocurrió en el mes 7. Los anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH fueron similares entre las mediciones de los Meses 24 y 60 del Estudio 2.

14.6 Estudios con RECOMBIVAX HB

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la administración simultánea de GARDASIL y la vacuna contra la hepatitis B, RECOMBIVAX HB (recombinante), (en la misma visita; inyecciones en lugares diferentes) mediante un estudio aleatorizado con 1,871 mujeres de 16 a 24 años de edad en el momento de la inscripción. La respuesta inmunitaria a la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) y GARDASIL no fue inferior, sin importar que la administración fuera en la misma visita o en visitas diferentes.

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO

Todas las presentaciones de GARDASIL contienen una suspensión de 120 mcg de proteína L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en dosis de 0.5 mL. La presentación de GARDASIL son frascos y jeringas precargadas.

Caja con un frasco de dosis única de 0.5 mL, NDC 0006-4045-00.

Caja con diez frascos de dosis única de 0.5 mL, NDC 0006-4045-41.

Caja con seis jeringas Luer Lock precargadas, con dosis únicas de 0.5 mL, equipadas con el sistema de administración UltraSafe Passive^{®2}. El paquete incluye, por separado, agujas de 25 mm (1 pulg), calibre 25. NDC 0006-4109-06.

Caja con seis jeringas Luer Lock precargadas con dosis únicas de 0.5 mL, con tapones en las puntas. NDC 0006-4109-09.

Almacenar en refrigeración a temperaturas de 2 a 8 °C (36 a 46 °F). No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL se debe administrar lo antes posible después de extraerlo del refrigerador. GARDASIL puede permanecer sin refrigeración (a temperaturas de 25 °C [77 °F] o menos), durante un tiempo máximo de 72 horas.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA LAS PACIENTES

[Véase Prospecto para pacientes autorizado por la FDA (17.2).]

17.1 Información para la paciente o sus padres o tutores legales

Comunicar lo siguiente a la paciente o a sus padres o tutores legales:

- la vacunación no es sustituto de los exámenes periódicos necesarios para la detección del cáncer cervicouterino. Las mujeres que reciban GARDASIL deberán seguir haciéndose exámenes periódicos según las normas médicas vigentes.
- No se ha demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por los tipos del VPH, estén incluidos o no en la vacuna, a los cuales una mujer ya estuvo expuesta por contacto sexual.
- Puesto que se han reportado casos de síncope con caídas y lesiones después de la vacunación, se recomienda mantener a la paciente en observación durante 15 minutos después de la vacunación.
- Se debe proporcionar información sobre la vacuna a la paciente o a sus padres o tutores legales con cada vacunación.
- Información sobre los beneficios y riesgos asociados con la vacunación.
- No se recomienda el uso de GARDASIL en mujeres embarazadas.
- Importancia de completar la serie de vacunaciones, a menos que exista alguna contraindicación.
- Informar sobre cualquier reacción adversa a su proveedor de atención médica.

17.2 Prospecto para pacientes autorizado por la FDA

Fabricado y distribuido por:

 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

Impreso en EE.UU.

SP9883611

² El sistema de administración UltraSafe Passive[®] es una marca registrada de Safety Syringes, Inc.