

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no abarca 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

Autorización inicial en EE.UU.: 2006

MODIFICACIONES IMPORTANTES RECIENTES

| Indicaciones y uso (1) | |
|--|---------|
| Niñas y mujeres (1.1) | 10/2009 |
| Niños y hombres (1.2) | 10/2009 |
| Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL (1.3) | 05/2009 |

| 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 los tipos del virus del papiloma humano (VPH) 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 cervical (NIC) de grados 2 y 3 y adenocarcinoma in situ cervical (AIS),
- neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 1,
- neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grados 2 y 3, y
- neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) de grados 2 y 3.

GARDASIL está indicada para niños y hombres de 9 a 26 años de edad, con fines de prevención de las verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH. (1)

Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL

- En mujeres, la vacunación con GARDASIL no elimina la necesidad de someterse periódicamente a los exámenes recomendados para la detección del cáncer cervicouterino. (1.3) (17.1)
- No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta por contacto sexual antes de la vacunación. (1.3) (14.3) (14.4)
- La vacuna GARDASIL no está indicada para el tratamiento de cánceres cervicouterinos, vulvares y vaginales, NIC, NIV, NIVA ni lesiones genitales externas en proceso. (1.3)
- No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades producidas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna. (1.3) (14.5)
- No todos los casos de cáncer vulvar o vaginal se deben al VPH, y GARDASIL protege únicamente contra los cánceres vulvares y vaginales causados por los tipos 16 y 18 del VPH. (1.3)
- GARDASIL no brinda protección contra enfermedades genitales no asociadas al VPH. (1.3)
- La vacunación con GARDASIL puede no proteger a todas las personas que reciben la vacuna. (1.3)

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

- Niñas y mujeres
- Niños y hombres
- Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Posología
- Método de administración

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

- Síncope
- Control de reacciones alérgicas

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Experiencia posterior a la aprobación del producto

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Uso con RECOMBIVAX HB
- Uso con anticonceptivos hormonales
- Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Madres lactantes
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Personas inmunodeprimidas

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**1 INDICACIONES Y USO****1.1 Niñas y mujeres**

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 los tipos del virus del papiloma humano (VPH) 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 cervical (NIC) de grados 2 y 3 y adenocarcinoma in situ cervical (AIS),
- neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 1,
- neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grados 2 y 3, y
- neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) de grados 2 y 3.

1.2 Niños y hombres

GARDASIL está indicada para niños y hombres de 9 a 26 años de edad, con fines de prevención de las verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH.

1.3 Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL

El proveedor de atención médica debe informar a los pacientes o a sus padres o tutores legales que, en mujeres, la vacunación no elimina la necesidad de someterse periódicamente a los exámenes recomendados para la detección del cáncer cervicouterino. Las mujeres que reciben GARDASIL deben seguir haciéndose exámenes periódicos para la detección del cáncer cervicouterino según las normas médicas vigentes. [Véase Información sobre asesoramiento de los pacientes (17.1).]

No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta por contacto sexual antes de la vacunación. [Véase Estudios clínicos (14.3, 14.4).]

La vacuna GARDASIL no está indicada para el tratamiento de cánceres cervicouterinos, vulvares y vaginales, NIC, NIV, NIVA ni lesiones genitales externas en proceso.

¹ Marca registrada de MERCK & CO., Inc. Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.
COPYRIGHT © 2006, 2009 MERCK & CO., Inc.
Todos los derechos reservados

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Suspensión de 0.5 ml para inyección intramuscular de acuerdo con el siguiente calendario: meses 0, 2 y 6. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Suspensión inyectable de 0.5 ml en vial de dosis única o jeringa precargada con dosis única (3) (11)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad, lo que incluye reacciones alérgicas graves a las levaduras (un componente de la vacuna), o después de la administración de una dosis previa de GARDASIL. (4) (11)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Puesto que la aplicación de una vacuna puede ocasionar síncope, en ocasiones seguido de caída y lesiones, se recomienda mantener a la/el paciente en observación durante 15 minutos después de la administración. Se han reportado casos de síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otros episodios de tipo convulsivo, después de la administración de GARDASIL. Cuando el síncope se presenta asociado con movimientos tónico-clónicos, el episodio suele ser transitorio y típicamente responde al restablecimiento de la perfusión cerebral mediante la adopción de posición supina o de Trendelenburg. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

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

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Merck & Co., Inc. al 1-877-888-4231, o bien comuníquese con el Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas de EE.UU. (VAERS, por sus siglas en inglés) por teléfono al 1-800-822-7967 o a través del sitio www.vaers.hhs.gov.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

La seguridad y la eficacia de GARDASIL en las siguientes poblaciones no se han determinado:

- Mujeres embarazadas. Se invita a los médicos a que registren los casos de mujeres embarazadas expuestas a GARDASIL llamando al 1-800-986-8999, a fin de que Merck pueda dar seguimiento al desenlace clínico materno y fetal. (8.1)
- Niños y niñas menores de 9 años de edad. (8.4)
- Personas inmunodeprimidas. La respuesta a GARDASIL puede verse disminuida. (8.6)
- Personas a partir de los 27 años de edad. (8.1) (14.6).

Consulte **INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES Y Etiquetado para pacientes aprobado por la FDA, en el apartado 17.**

Revisión: 10/2009

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

- Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Eficacia profiláctica: tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad
- Eficacia profiláctica: tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad
- Impacto demográfico en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad
- Impacto demográfico en niños y hombres de 16 a 26 años de edad
- Impacto demográfico general
- Otros estudios
- Inmunogenicidad
- Estudios con RECOMBIVAX HB

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO**17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES**

- Información para la/el paciente o sus padres o tutores legales
- Etiquetado para pacientes aprobado por la FDA

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

No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades producidas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna. [Véase Estudios clínicos (14.5).]

No todos los casos de cáncer vulvar o vaginal se deben al 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 enfermedades genitales no asociadas al VPH.

La vacunación con GARDASIL puede no proteger a todas las personas que reciben la vacuna.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Posología**

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en dosis de 0.5 ml conforme al siguiente calendario: meses 0, 2 y 6. [Véase Estudios clínicos (14.7).]

2.2 Método de administración

Sólo para uso intramuscular.

Agite bien el producto bien antes de usarlo. Es necesario agitar enérgicamente el producto inmediatamente antes de la aplicación para mantener la vacuna en suspensión. GARDASIL no debe ser diluida ni mezclada con otras vacunas. Después de agitar el producto enérgicamente, GARDASIL es un líquido blanco y turbio. Es necesario inspeccionar visualmente las formulaciones parenterales en busca de partículas y cambios de coloración antes de la administración. No utilice el producto si presenta partículas suspendidas o 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.

Se han reportado casos de síncope seguido de caída y lesiones después de la vacunación con GARDASIL; se recomienda mantener a la/el paciente en observación durante 15 minutos después de la administración. [Véase Advertencias y precauciones (5.1).]

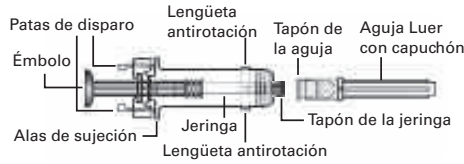
Uso de viales de dosis única

Extraiga la dosis de la vacuna de 0.5 ml del vial de dosis única utilizando una aguja y una jeringa estériles, y adminístrela cuanto antes.

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

Jeringa precargada con dispositivo de protección (seguridad) para la aguja

Instrucciones de uso de la jeringa precargada de dosis única con dispositivo de protección (seguridad) para la aguja



NOTA: Utilice la aguja adjunta para aplicar la vacuna. Si elige otra aguja, ésta deberá encajar firmemente en la jeringa y no tener más de 1 pulgada (25 mm) de longitud para que el dispositivo de protección funcione correctamente. La jeringa lleva dos etiquetas despegables que pueden retirarse una vez que la aguja está cubierta.

En los pasos siguientes, 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 jeringa y el tapón de la aguja. Para colocar la aguja Luer, presione ambas lengüetas antirotación para asegurar la jeringa mientras hace girar la aguja Luer hacia la derecha hasta que encaje firmemente en la jeringa. Retire el capuchón de la aguja. Administre la inyección según el protocolo estándar, como se explica en la sección de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN. Presione el émbolo mientras sujeta con los dedos las alas de sujeción 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 oprimido, extraiga la aguja de la/el paciente. Deje de presionar el émbolo lentamente y permita que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que toda la aguja quede cubierta. Para documentar la vacunación, retire las etiquetas despegables tirando de ellas con cuidado. Deseche la jeringa en un recipiente autorizado para desechos punzantes.

Jeringa precargada sin dispositivo de protección (seguridad) para la aguja

Esta presentación no incluye aguja ni dispositivo de protección (seguridad) para la aguja. Agite bien el producto bien antes de usarlo. Para colocar la aguja, hágala girar hacia la derecha hasta que encaje firmemente en la jeringa. Administre la dosis completa según el protocolo estándar.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

GARDASIL es una suspensión inyectable por vía intramuscular que viene en viales o jeringas precargadas de dosis única de 0.5 ml. Consulte la lista completa de compuestos en la sección Descripción (11).

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad, lo que incluye reacciones alérgicas graves a las levaduras (un componente 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 aplicación de una vacuna puede ocasionar síncope, en ocasiones seguido de caídas y lesiones, se recomienda mantener a la/el paciente en observación durante 15 minutos después de la administración. Se han reportado casos de síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otros episodios de tipo convulsivo, después de la administración de GARDASIL. Cuando el síncope se presenta asociado con movimientos tónico-clónicos, el episodio suele ser transitorio y típicamente responde al restablecimiento de la perfusión cerebral mediante la adopción de posición supina o de Trendelenburg.

5.2 Control de reacciones alérgicas

Específico contar con opciones adecuadas de tratamiento y supervisión médica de disposición inmediata en caso de que se produzcan reacciones anafilácticas después de la administración de GARDASIL.

6 REACCIONES ADVERSAS

Resumen general de reacciones adversas

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

Se han reportado casos de síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otros episodios de tipo convulsivo, después de la administración de GARDASIL, lo que puede ocasionar caídas y lesiones; se recomienda mantener a la/el paciente en observación durante 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, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden ser comparados directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otras vacunas y pueden no corresponder a los índices observados en la práctica.

Estudios realizados en niñas, mujeres, niños y hombres de 9 a 26 años de edad

En seis ensayos clínicos (cuatro controlados con sulfato hidroxifosfato de aluminio amórfico, o AAHS, uno controlado con placebo de solución salina y otro no controlado), se administró GARDASIL, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina a 14,273 participantes el día del inicio del estudio y en otras dos oportunidades, aproximadamente 2 y 6 meses después de la primera dosis. La seguridad se evaluó mediante supervisión complementada con registros de reacciones adversas a la vacunación (VCR) durante los 14 días posteriores a cada inyección de GARDASIL, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina. En estos estudios supervisados con VCR, 8180 eran participantes de 9 a 26 años de edad en el inicio del estudio que recibieron GARDASIL y 6093 eran participantes que recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina. Pocos participantes (0.2%) abandonaron el ensayo a causa de reacciones adversas. La distribución racial de las niñas y mujeres de la población de seguridad fue la siguiente: 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. La distribución racial de los niños y hombres de la población de seguridad fue la siguiente: 42.0% caucásicos, 19.7% hispanos (de piel morena y clara), 11.0% asiáticos, 11.2% de otras razas; 15.9% afroamericanos 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 el cuadro 1, se presentan las reacciones adversas en el lugar de la inyección observadas con una frecuencia mínima del 1.0% en las participantes que recibieron GARDASIL, así como las reacciones con mayor frecuencia que la observada entre quienes recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

Cuadro 1
Reacciones adversas comunes en el lugar de la inyección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad*

| Reacción adversa (entre 1 y 5 días después de la vacunación) | GARDASIL (N = 5088) % | Control con AAHS** (N = 3470) % | Placebo de solución salina (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 |

* Reacciones adversas en el lugar de la inyección observadas con una frecuencia mínima del 1.0% en las participantes que recibieron GARDASIL y con mayor frecuencia que las observadas entre quienes recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

** Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amórfico

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

En el cuadro 2, se presentan las reacciones adversas en el lugar de la inyección observadas con una frecuencia mínima del 1.0% en los participantes que recibieron GARDASIL, así como las reacciones con mayor frecuencia que la observada entre quienes recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

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

| Reacción adversa (entre 1 y 5 días después de la vacunación) | GARDASIL (N = 3092) % | Control con AAHS** (N = 2029) % | Placebo de solución salina (N = 274) % |
|--|-----------------------|---------------------------------|--|
| <i>Lugar de la inyección</i> | | | |
| Dolor | 61.5 | 50.8 | 41.6 |
| Eritema | 16.7 | 14.1 | 14.5 |
| Hinchazón | 13.9 | 9.6 | 8.2 |

* Reacciones adversas en el lugar de la inyección observadas con una frecuencia mínima del 1.0% en los participantes que recibieron GARDASIL y con mayor frecuencia que la observada entre quienes recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

** Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amórfico

Evaluación de las reacciones adversas en el lugar de inyección luego de cada dosis en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad

En el cuadro 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 reportaron una reacción en el lugar de la inyección, el 94.3% consideró que dicha reacción adversa era de intensidad leve o moderada.

Cuadro 3
Evaluación de las reacciones adversas en el lugar de la inyección luego de cada dosis en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (entre 1 y 5 días después de la vacunación)

| Reacción adversa | GARDASIL (frecuencia porcentual) | | | Control con AAHS* (frecuencia porcentual) | | | Placebo de solución salina (frecuencia porcentual) | | |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| | Después de la dosis 1 | Después de la dosis 2 | Después de la dosis 3 | Después de la dosis 1 | Después de la dosis 2 | Después de la dosis 3 | Después de la dosis 1 | Después de la dosis 2 | Después de la dosis 3 |
| Dolor | | | | | | | | | |
| Leve a moderado | 63.4 | 60.7 | 62.7 | 57.0 | 47.8 | 49.6 | 33.7 | 20.3 | 27.3 |
| Intenso | 62.5 | 59.7 | 61.2 | 56.6 | 47.3 | 48.9 | 33.3 | 20.3 | 27.0 |
| | 0.9 | 1.0 | 1.5 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.3 | 0.0 | 0.3 |
| Hinchazón*** | | | | | | | | | |
| Leve a moderada | 10.2 | 12.8 | 15.1 | 8.2 | 7.5 | 7.6 | 4.4 | 3.0 | 3.3 |
| Intensa | 9.6 | 11.9 | 14.2 | 8.1 | 7.2 | 7.3 | 4.4 | 3.0 | 3.3 |
| | 0.6 | 0.8 | 0.9 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Eritema*** | | | | | | | | | |
| Leve a moderado | 9.2 | 12.1 | 14.7 | 9.8 | 8.4 | 8.9 | 7.3 | 5.3 | 5.7 |
| Intenso | 9.0 | 11.7 | 14.3 | 9.5 | 8.4 | 8.8 | 7.3 | 5.3 | 5.7 |
| | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

* Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amórfico

** 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.

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

En el cuadro 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 reportaron una reacción en el lugar de la inyección, el 96.4% consideró que dicha reacción adversa era de intensidad leve o moderada.

Cuadro 4
Evaluación de las reacciones adversas en el lugar de la inyección luego de cada dosis en niños y hombres de 9 a 26 años de edad (entre 1 y 5 días después de la vacunación)

| Reacción adversa | GARDASIL (frecuencia porcentual) | | | Control con AAHS* (frecuencia porcentual) | | | Placebo de solución salina (frecuencia porcentual) | | |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| | Después de la dosis 1 | Después de la dosis 2 | Después de la dosis 3 | Después de la dosis 1 | Después de la dosis 2 | Después de la dosis 3 | Después de la dosis 1 | Después de la dosis 2 | Después de la dosis 3 |
| Dolor | | | | | | | | | |
| Leve a moderado | 44.7 | 36.9 | 34.4 | 38.4 | 28.2 | 25.8 | 27.5 | 20.5 | 16.2 |
| Intenso | 44.5 | 36.5 | 34.1 | 37.9 | 28.2 | 25.5 | 27.5 | 20.2 | 16.2 |
| | 0.2 | 0.5 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.4 | 0.0 |
| Hinchazón*** | | | | | | | | | |
| Leve a moderada | 5.6 | 6.6 | 7.7 | 5.6 | 4.5 | 4.1 | 4.8 | 1.5 | 3.5 |
| Intensa | 5.3 | 6.2 | 7.1 | 5.4 | 4.5 | 4.0 | 4.8 | 1.5 | 3.1 |
| | 0.2 | 0.3 | 0.5 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.4 |
| Eritema*** | | | | | | | | | |
| Leve a moderado | 7.2 | 8.0 | 8.7 | 8.3 | 6.3 | 5.7 | 7.1 | 5.7 | 5.0 |
| Intenso | 6.8 | 7.7 | 8.3 | 8.0 | 6.2 | 5.6 | 7.1 | 5.7 | 5.0 |
| | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

* Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amórfico

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

En el cuadro 5, se presentan las reacciones adversas que se observaron con una frecuencia mayor o igual al 1.0% en las participantes que recibieron GARDASIL. Dichas observaciones corresponden a los casos en que la incidencia observada en el grupo tratado con GARDASIL fue superior o igual a la incidencia en el grupo de control tratado con AAHS o placebo de solución salina.

Cuadro 5

Reacciones adversas sistémicas más comunes en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL ≥ control)*

| Reacciones adversas (entre 1 y 15 días después de la vacunación) | GARDASIL (N = 5088) | | Control con AAHS** o placebo de solución salina (N = 3790) | |
|---|------------------------|------|--|---|
| | % | % | % | % |
| 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 | | |
| 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 indicadas en este cuadro son las que se observaron con una frecuencia mínima del 1.0% en las participantes que recibieron GARDASIL, y que fueron mayores o iguales que las observadas en las participantes que recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

** Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

La cefalea fue la reacción adversa sistémica reportada con mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 12.3% y control con AAHS o placebo de solución salina = 11.2%). La fiebre fue la siguiente reacción adversa sistémica reportada con más frecuencia en ambos grupos de tratamiento (GARDASIL = 8.2% y control con AAHS o placebo de solución salina = 6.5%).

En el cuadro 6, se presentan las reacciones adversas que se observaron con una frecuencia mayor o igual al 1.0% en los participantes que recibieron GARDASIL. Dichas observaciones corresponden a los casos en que la incidencia observada en el grupo tratado con GARDASIL fue superior o igual a la incidencia en el grupo de control tratado con AAHS o placebo de solución salina.

Cuadro 6

Reacciones adversas sistémicas más comunes en niños y hombres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL ≥ control)*

| Reacciones adversas (entre 1 y 15 días después de la vacunación) | GARDASIL (N = 3092) | | Control con AAHS** o placebo de solución salina (N = 2303) | |
|---|------------------------|------|--|---|
| | % | % | % | % |
| Dolor de cabeza | 12.3 | 11.2 | | |
| Pirexia | 8.2 | 6.5 | | |
| Dolor faringolaríngeo | 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 en la parte superior del abdomen | 1.4 | 1.4 | | |
| Mialgia | 1.3 | 0.7 | | |
| Mareos | 1.2 | 0.9 | | |
| Vómitos | 1.0 | 0.8 | | |

* Las reacciones adversas indicadas en este cuadro son las que se observaron con una frecuencia mínima del 1.0% en los participantes que recibieron GARDASIL, y que fueron mayores o iguales que las observadas en los participantes que recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

** Control con AAHS = sulfato 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 7, se muestra un análisis de la fiebre en niñas y mujeres según la dosis.

Cuadro 7

Evaluación de la fiebre luego de cada dosis en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (entre 1 y 5 días después de la vacunación)

| Temperatura (°F) | GARDASIL (frecuencia porcentual) | | | Control con AAHS* o placebo de solución salina (frecuencia porcentual) | | |
|---------------------|---|---|---|--|---|---|
| | Después de la dosis 1 N** = 4945 | Después de la dosis 2 N = 4804 | Después de la dosis 3 N = 4671 | Después de la dosis 1 N = 3681 | Después de la dosis 2 N = 3564 | Después de la dosis 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 con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

** N = número de participantes con seguimiento

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

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

Cuadro 8

Evaluación de la fiebre luego de cada dosis en niños y hombres de 9 a 26 años de edad (entre 1 y 5 días después de la vacunación)

| Temperatura (°F) | GARDASIL (frecuencia porcentual) | | | Control con AAHS* o placebo de solución salina (frecuencia porcentual) | | |
|---------------------|---|---|---|--|---|---|
| | Después de la dosis 1 N** = 2971 | Después de la dosis 2 N = 2847 | Después de la dosis 3 N = 2791 | Después de la dosis 1 N = 2194 | Después de la dosis 2 N = 2079 | Después de la dosis 3 N = 2046 |
| ≥100 a <102 | 2.4 | 2.5 | 2.3 | 2.1 | 2.1 | 1.6 |
| ≥102 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.3 | 0.3 |

* Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

** N = número de participantes con seguimiento

Reacciones adversas graves en toda la población de estudio

En toda la población de estudio (niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad, y niños y hombres de 9 a 26 años de edad), compuesta por 29,323 participantes (GARDASIL N = 15,706; control con AAHS N = 13,023 o placebo de solución salina N = 594), 255 (GARDASIL N = 126 ó 0.8%, placebo N = 129 ó 1.0%) reportaron una reacción adversa sistémica grave.

El investigador consideró que de todas las reacciones adversas sistémicas graves que se reportaron en la población total de estudio (29,323 participantes), sólo el 0.04% estaba relacionado con la vacuna. Independientemente de la causalidad, las reacciones adversas sistémicas graves reportadas con mayor frecuencia (frecuencia de 4 casos o más en el grupo tratado con GARDASIL, el grupo de control tratado con AAHS, el grupo tratado con placebo de solución salina o en los tres grupos) fueron:

cefalea [0.02% con GARDASIL (3 casos) frente a 0.02% con tratamiento de control con AAHS (2 casos)], gastroenteritis [0.02% con GARDASIL (3 casos) frente a 0.02% con tratamiento de control con AAHS (2 casos)], apendicitis [0.03% con GARDASIL (5 casos) frente a 0.01% con tratamiento de control con AAHS (1 caso)], enfermedad inflamatoria pélvica [0.02% con GARDASIL (3 casos) frente a 0.03% con tratamiento de control con AAHS (4 casos)], infecciones de las vías urinarias [0.01% con GARDASIL (2 casos) frente a 0.02% con tratamiento de control con AAHS (2 casos)], neumonía [0.01% con GARDASIL (2 casos) frente a 0.02% con tratamiento de control con AAHS (2 casos)], pielonefritis [0.01% con GARDASIL (2 casos) frente a 0.02% con tratamiento de control con AAHS (3 casos)], embolia pulmonar [0.01% con GARDASIL (2 casos) frente a 0.02% con tratamiento de control con AAHS (2 casos)].

Un caso de broncoespasmo (0.006% en el grupo tratado con GARDASIL y 0.0% en el grupo de control tratado con AAHS o placebo de solución salina) y dos casos de asma (0.01% en el grupo tratado con GARDASIL y 0.0% en el grupo de control tratado con AAHS o placebo de solución salina) fueron reportados como reacciones adversas sistémicas graves que tuvieron lugar después de una de las visitas de vacunación.

Además, una persona que se encontraba en el grupo que recibió GARDASIL reportó dos reacciones adversas graves en el lugar de la inyección (dolor y disminución del movimiento articular en el lugar de la inyección).

Decesos en la población de estudio

En toda la población de estudio (niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad, y niños y hombres de 9 a 26 años de edad), compuesta por 29,323 participantes (GARDASIL N = 15,706; control con AAHS N = 13,023 o placebo de solución salina N = 594), se reportaron 37 muertes (GARDASIL N = 18 ó 0.1%, placebo N = 19 ó 0.1%). Los eventos reportados fueron congruentes con los sucesos previstos en poblaciones de adolescentes y adultos saludables. La causa más común de muerte fueron los accidentes de tránsito (5 participantes que recibieron GARDASIL y 4 que recibieron tratamiento de control con AAHS), seguida del suicidio y la sobredosis de fármacos (2 participantes que recibieron GARDASIL y 6 que recibieron tratamiento de control con AAHS); en tercer lugar, figuran las heridas de arma de fuego (1 participante que recibió GARDASIL y 3 que recibieron tratamiento de control con AAHS) y, por último, la embolia pulmonar o trombosis venosa profunda (1 participante que recibió GARDASIL y 1 que recibió tratamiento de control con AAHS). Asimismo, en el grupo al que se le administró GARDASIL, 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 embolia pulmonar e insuficiencia renal aguda posoperatoria, 1 caso de traumatismo cerebral y paro cardíaco, y 1 caso de lupus eritematoso sistémico; en el grupo al que se le administró el tratamiento de control con AAHS, se observaron 1 caso de asfixia, 1 caso de leucemia linfocítica aguda, 1 caso de envenenamiento por sustancias químicas y 1 caso de isquemia miocárdica; por último, se observó 1 caso de meduloblastoma en el grupo al que se le administró el 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 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad en el transcurso del seguimiento. En el cuadro 9, se muestra la cantidad de participantes que recibió GARDASIL, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina y que experimentó una nueva afección médica posiblemente indicativa de un trastorno autoinmunitario sistémico. Esta población incluye a todas las niñas y mujeres a quienes se les administró al menos una dosis de GARDASIL, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina y sobre las cuales se disponía de datos de seguridad.

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

| Afecciones | GARDASIL | Control con AAHS** o placebo de solución salina |
|--|------------------|---|
| | (N = 10,706) | (N = 9412) |
| | n (%) | n (%) |
| Artralgia, artritis y artropatía** | 120 (1.1) | 98 (1.0) |
| Tiroiditis autoinmune | 4 (0.0) | 1 (0.0) |
| Enfermedad celíaca | 10 (0.1) | 6 (0.1) |
| Diabetes mellitus insulino dependiente | 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 intestinal inflamatoria‡ | 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 con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo
 ** Artralgia, artritis y artropatía abarcan las siguientes afecciones: artralgia, artritis, artritis reactiva y artropatía
 *** Hipertiroidismo abarca las siguientes afecciones: enfermedad de Basedow, bocio, bocio nodular tóxico e hipertiroidismo
 † Hipotiroidismo abarca las siguientes afecciones: hipotiroidismo y tiroiditis
 ‡ Enfermedad intestinal inflamatoria abarca las siguientes afecciones: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad intestinal inflamatoria
 § Nefritis abarca las siguientes afecciones: nefritis, lesión glomerulonefrítica mínima y glomerulonefritis proliferativa
 ¶ Trastornos de pigmentación abarcan las siguientes afecciones: trastorno pigmentario, vitiligo y pérdida de la pigmentación cutánea
 # Psoriasis abarca las siguientes afecciones: psoriasis, psoriasis pustulosa y artropatía psoriásica
 †† Artritis reumatoide incluye la artritis reumatoide juvenil. Una mujer del grupo de artritis reumatoide reportó artritis reumatoide como reacción adversa el día 130.
 N = número de participantes en el estudio
 n = número de participantes con nuevas afecciones médicas específicas
 NOTA: Si bien una participante puede presentar dos o más afecciones médicas nuevas, se la cuenta una sola vez en cada categoría. Una misma persona puede aparecer en distintas categorías.

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

En los estudios clínicos, se evaluó la aparición de nuevas afecciones médicas en niños y hombres de 9 a 26 años de edad en el transcurso del seguimiento. En el cuadro 10, se muestra la cantidad de participantes que recibió GARDASIL, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina y que experimentó una nueva afección médica posiblemente indicativa de un trastorno autoinmunitario sistémico. Esta población incluye a todos los niños y hombres a quienes se les administró al menos una dosis de GARDASIL, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina y sobre los cuales se disponía de datos de seguridad.

Cuadro 10
Resumen de niños y hombres de 9 a 26 años de edad que reportaron una afección incidente posiblemente indicativa de un trastorno autoinmunitario sistémico después de inscribirse para participar en los ensayos clínicos de GARDASIL, independientemente de la causalidad

| Afecciones | GARDASIL | Control con AAHS** o placebo de solución salina |
|---|-----------------|---|
| | (N = 3092) | (N = 2303) |
| | n (%) | n (%) |
| Alopecia areata | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| Espondilitis anquilosante | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| Artralgia, artritis y 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 intestinal inflamatoria*** | 0 (0.0) | 2 (0.1) |
| Miocarditis | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| Proteinuria | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| Psoriasis | 0 (0.0) | 2 (0.1) |
| Vitiligo | 2 (0.1) | 5 (0.2) |
| Todas las afecciones | 43 (1.4) | 32 (1.4) |

* Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo
 ** Hipotiroidismo abarca las siguientes afecciones: hipotiroidismo y tiroiditis autoinmunitaria
 *** Enfermedad intestinal inflamatoria abarca las siguientes afecciones: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn
 N = número de participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna o el placebo
 n = número de participantes con nuevas afecciones médicas específicas
 NOTA: Si bien un participante puede presentar dos o más afecciones médicas nuevas, se lo cuenta una sola vez en cada categoría. Una misma persona 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, en el que participaron 1871 niñas y mujeres con una media de edad de 20.4 años, se evaluó la seguridad de GARDASIL administrada en forma simultánea con la vacuna recombinante RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B. La distribución racial de la población de estudio fue la siguiente: 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 niñas y mujeres que recibieron la vacunación simultánea, los índices de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección fueron similares a los de quienes recibieron sólo GARDASIL o sólo la vacuna RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B.

6.2 Experiencia posterior a la aprobación del producto

Se han reportado espontáneamente los siguientes eventos adversos durante el uso de GARDASIL después de su aprobación. Dado que estos episodios 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 la sangre y el sistema linfático: anemia hemolítica autoinmunitaria, linfadenopatía y púrpura trombocitopénica idiopática.
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: embolia pulmonar.
 Trastornos gastrointestinales: náuseas, pancreatitis y vómitos.
 Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar general y muerte.
 Trastornos del sistema inmunitario: enfermedades autoinmunitarias; reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas o anafilactoides; broncoespasmo y urticaria.
 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia y mialgia.
 Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis diseminada aguda, mareos, síndrome de Guillain-Barré, cefalea, trastornos neuromotrices, parálisis, convulsiones, síncope (incluidos síncope asociados con movimientos tónico-clónicos y otros episodios de tipo convulsivo) que a veces provocan caídas y lesiones, y mielitis transversa.
 Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso con RECOMBIVAX HB

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse en forma simultánea (en lugares de inyección distintos) con la vacuna recombinante RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B [véase Estudios Clínicos (14.8)]. No se ha estudiado la administración simultánea de GARDASIL y otras vacunas.

7.2 Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios clínicos, 13,293 mujeres (GARDASIL N = 6644, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 6649) a quienes se dio seguimiento luego del mes 7 usaron anticonceptivos hormonales durante un total de 17,597 años-persona (un 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 la radioterapia y el uso de antimetabolitos, fármacos alquilantes o citotóxicos y corticosteroides (administrados 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

Embarazo de categoría B:

Se llevaron a cabo estudios de reproducción en ratas hembras a las que se les administraron dosis equivalentes a la dosis recomendada para humanos y no se halló indicio alguno de deterioro de la fertilidad o de 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 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 y el desarrollo antes y después del destete en ratas. A un grupo de ratas se le administró GARDASIL dos veces antes de la gestación y otras dos veces durante el período de organogénesis (día 6 de la gestación) y en el día 7 de la lactancia. Un segundo grupo de ratas preñadas recibió GARDASIL únicamente durante el período de organogénesis (día 6 de la gestación) y en el día 7 de la lactancia. La vacuna GARDASIL se administró por inyección intramuscular en dosis de 0.5 ml/rata/vez (120 mcg de proteína total, que equivale a la dosis recomendada para humanos). No se observó ningún efecto adverso en el apareamiento, la fertilidad, la preñez, el parto, la lactancia, el desarrollo embrionario ni el desarrollo anterior o posterior al destete. No se reportaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni se obtuvieron pruebas de teratogénesis en este estudio. Tampoco se observó ningún efecto relacionado con el tratamiento en los signos de desarrollo, la conducta, el desempeño reproductivo ni la fertilidad de la descendencia.

Estudios clínicos en seres humanos

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 confirmaron un embarazo antes de concluir el tratamiento de tres dosis con GARDASIL, se les indicó que pospusieran la o las dosis restantes de la vacuna hasta el término del embarazo.

GARDASIL no está indicado para mujeres mayores de 27 años de edad. No obstante, se recopilaron datos de seguridad sobre mujeres de 16 a 45 años de edad y 3620 mujeres (GARDASIL N = 1796 y tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 1824) 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 del total de embarazos con resultados conocidos (exceptuando los abortos provocados) fueron del 23.3% (423/1812) en las mujeres que recibieron GARDASIL y del 24.1% (438/1820) en las que recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

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

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

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

Registro de embarazos para GARDASIL

Merck & Co., Inc. lleva un registro de embarazos con el fin de 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 (en EE.UU.) para notificar todos los casos de exposición a GARDASIL durante el embarazo.

8.3 Madres lactantes

Mujeres de 16 a 26 años de edad

Se desconoce si GARDASIL se excreta con la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan con la leche materna, es preciso ser prudente al administrar GARDASIL a mujeres en período de lactancia.

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

En total, 21 bebés de las mujeres que recibieron GARDASIL y 10 bebés de las mujeres que recibieron tratamiento de control con AAHS (el 4.2% y el 2.0%, respectivamente, del total de mujeres en lactancia durante el período en que se les administró GARDASIL o tratamiento de control con AAHS) sufrieron una reacción adversa grave.

En un análisis post hoc de los estudios clínicos, una mayor cantidad de niños lactantes (n = 6) cuyas madres recibieron GARDASIL presentaron enfermedades respiratorias agudas en los 30 días subsiguientes a la vacunación, en comparación con los niños lactantes (n = 2) de madres que recibieron el tratamiento de control con 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

La seguridad y la eficacia de la vacuna en pacientes pediátricos menores de 9 años de edad no están establecidas.

8.5 Uso geriátrico

La seguridad y la eficacia de GARDASIL en una población anciana, definida como compuesta por personas de 65 años de edad o más, no se han evaluado.

8.6 Personas inmunodeprimidas

La respuesta inmunitaria a GARDASIL puede ser menor en personas inmunodeprimidas [véase *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

10 SOBREDOSIS

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

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

11 DESCRIPCIÓN

GARDASIL, vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante, es una vacuna cuadrivalente recombinante no infecciosa que se elabora a partir de partículas de tipo viral (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 partículas VLP. El proceso de fermentación se basa en la proliferación de *S. cerevisiae* en medios de fermentación definidos químicamente que incluyen vitaminas, aminoácidos, sales minerales y carbohidratos. Las células de levadura liberan partículas VLP por ruptura celular y éstas se purifican mediante una serie de métodos químicos y físicos. Las VLP purificadas son adsorbidas sobre un adyuvante de aluminio preformado (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna cuadrivalente de VLP contra el VPH es una suspensión líquida estéril que se prepara combinando las VLP adsorbidas de 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 la proteína L1 del VPH 6, 40 mcg de la proteína L1 del VPH 11, 40 mcg de la proteína L1 del VPH 16 y 20 mcg de la 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 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 inyectables. El producto no contiene conservantes ni antibióticos.

Después de agitar el producto energicamente, 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 NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico y genotóxico de GARDASIL. Cuando se administró GARDASIL a ratas hembras en dosis de 120 mcg de proteína total, lo que equivale a la dosis recomendada para humanos, la vacuna no afectó el apareamiento, la fertilidad ni la supervivencia embrionaria o fetal.

El efecto de GARDASIL sobre la fertilidad masculina se estudió en ratas machos que recibieron dosis intramusculares de 0.5 ml/rata/vez (120 mcg de proteína total, lo que equivale a la dosis recomendada para humanos). A un grupo de ratas machos se le administró una dosis de GARDASIL 3 días antes de la cohabitación, y a un segundo grupo se le administraron tres dosis de GARDASIL: 6 semanas, 3 semanas y 3 días antes de la cohabitación. No se observó ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre el desempeño reproductivo, lo que incluye la fertilidad, el conteo de espermatozoides y la movilidad de los espermatozoides. Tampoco se advirtieron alteraciones en el peso de los testículos ni cambios macroscópicos o histomorfológicos relacionados con el tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 2 y 3 y el adenocarcinoma in situ (AIS) son los precursores inmediatos y necesarios del carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma de cuello uterino, respectivamente. Está demostrado que su detección y eliminación previene el cáncer; por lo tanto, estos precursores actúan como marcadores indirectos para la prevención del cáncer cervicouterino. En estudios clínicos realizados en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad, los casos de AIS y de NIC de grados 2 y 3 fueron los criterios de valoración de eficacia para cuantificar la prevención del cáncer cervicouterino. Además, los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grados 2 y 3 y de neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3 fueron los criterios de valoración de eficacia para medir la prevención de cánceres de vulva y vaginales causados por el VPH, y las observaciones de lesiones genitales externas fueron los criterios de valoración de eficacia para la prevención de verrugas genitales.

En estudios clínicos realizados en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, la eficacia se evaluó mediante los siguientes criterios de valoración: verrugas genitales externas y neoplasia intraepitelial peniana, perineal y perianal (NIP) de grados 1, 2 y 3 o cáncer perineal, perianal y de pene.

La eficacia se evaluó en cinco estudios clínicos aleatorizados de fase II y III, de doble ciego y controlados con AAHS. En el primer estudio de fase II, se evaluó el componente de VPH 16 de GARDASIL (estudio 1, N = 2391 niñas y mujeres); en el segundo, se evaluaron todos los componentes de GARDASIL (estudio 2, N = 551 niñas y mujeres). En dos estudios de fase III, GARDASIL se evaluó en 542 niñas y mujeres (estudio 3) y en 12,157 niñas y mujeres (estudio 4). En un tercer estudio de fase III, se evaluó la vacuna GARDASIL en 4055 niños y hombres (estudio 5). En conjunto, en estos cinco estudios participaron 24,596 personas (20,541 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el momento de la inscripción, con una media de edad de 20.0 años, y 4055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la inscripción, con una media de edad de 20.5 años). La distribución racial de las niñas y mujeres que participaron en los ensayos clínicos fue la siguiente: 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 distribución racial de los niños y hombres que participaron en los ensayos clínicos fue la siguiente: 35.2% caucásicos; 20.5% hispanos (de piel morena y clara); 14.4% de otras razas; 19.8% afroamericanos; 10.0% asiáticos y 0.1% indígenas americanos.

La mediana de duración del seguimiento para los estudios 1, 2, 3, 4 y 5 fue de 4.0, 3.0, 3.0, 3.0 y 2.3 años, respectivamente. Los participantes recibieron dosis de la vacuna o el tratamiento de control con AAHS el día de la inscripción, y 2 meses y 6 meses después de la primera dosis. La eficacia se analizó en forma individual para cada estudio y para todos los estudios en niñas y mujeres combinados, conforme a un plan clínico prospectivo.

En total, en el inicio del estudio, el 73% de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y el 83% de los niños y hombres de 16 a 26 años de edad no habían estado expuestos a ninguno de los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna; es decir, eran negativos en el examen de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y seronegativos para los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna.

En el 27% de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y el 17% de los niños y hombres de 16 a 26 años de edad, se encontraron pruebas de exposición previa o infección en proceso con al menos uno de los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna. Entre estas personas, el 74% de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y el 78% de los niños y hombres de 16 a 26 años de edad exhibieron pruebas de exposición previa o infección en proceso solamente con uno de los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna, y eran negativos en el examen de PCR y seronegativos para los tres tipos restantes.

Entre los individuos que no habían estado expuestos a ninguno de los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna (negativos en el examen de PCR y seronegativos), se contaron como criterios de valoración la NIC, las verrugas genitales, la NIV, la NIVa, la NIP y las infecciones persistentes causadas por cualquiera de los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Entre quienes resultaron positivos el día 1 (positivos en el examen de PCR o seropositivos) a uno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna, no se incluyeron en el análisis de eficacia profiláctica los criterios de valoración asociados a ese tipo. En cambio, se contaron los criterios de valoración asociados con los tipos de VPH a los cuales la persona no había estado expuesta (negativa en el examen de PCR y seronegativa).

Por ejemplo, en el caso de las personas que resultaron positivas el día 1 para el VPH 18 (positivas en el examen de PCR o seropositivas), las lesiones causadas por el VPH 18 no se contaron en las evaluaciones de eficacia profiláctica. Pero 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 enfoque para los demás tipos.

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

Se administró GARDASIL sin realizar un examen previo para la detección de infección por VPH, y los ensayos de eficacia permitieron que se inscribieran niñas y mujeres sin tener en cuenta la presencia o ausencia de VPH en el inicio del estudio (es decir, el resultado del examen de PCR o el estado serológico). Las participantes con infección previa o en proceso con uno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna no fueron incluidas en las evaluaciones de eficacia profiláctica de ese tipo de VPH.

Los principales análisis de eficacia para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se realizaron en la población de eficacia según el protocolo (PPE), consistente en niñas y mujeres que recibieron las tres dosis de la vacuna en el transcurso de un año desde el inicio del estudio, que no presentaron desviaciones considerables respecto del protocolo de estudio y que no estuvieron expuestas (negativas en el examen de PCR de muestras cervicovaginales y seronegativas) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y durante un mes completo después de la tercera dosis (mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7.

GARDASIL resultó eficaz para la reducción de la incidencia de NIC (de cualquier grado, incluso NIC de grados 2 y 3), AIS, verrugas genitales, NIV (de cualquier grado) y NIVa (de cualquier grado) asociados a los tipos 6, 11, 16 ó 18 del VPH, incluidos en la vacuna, en las niñas y mujeres que eran negativas en el examen de PCR y seronegativas en el inicio del estudio (cuadro 11).

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

Cuadro 11
Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población PPE* de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad para los tipos de VPH incluidos en la vacuna**

| Población | GARDASIL | | Control con AAHS | | Porcentaje de eficacia (IC del 95%) |
|---|----------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|
| | N | Número de casos | N | Número de casos | |
| NIC de grados 2 y 3 o AIS asociados 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 grados 2 y 3 o AIS asociados con VPH 16 | | | | | |
| Protocolos combinados† | 7402 | 2 | 7205 | 93 | 97.9 (92.3, 99.8) |
| NIC de grados 2 y 3 o AIS asociados con VPH 18 | | | | | |
| Protocolos combinados† | 7382 | 0 | 7316 | 29 | 100.0 (86.6, 100.0) |
| NIV de grados 2 y 3 asociada con VPH 16 o VPH 18 | | | | | |
| Estudio 2 | 231 | 0 | 230 | 0 | No se calculó |
| 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) |
| NIVa de grados 2 y 3 asociada con 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 grados 2 y 3) o AIS asociados con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 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 asociadas con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 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 asociadas con VPH 6 y VPH 11 | | | | | |
| Protocolos combinados† | 6932 | 2 | 6856 | 189 | 99.0 (96.2, 99.9) |

* La población PPE consistió en niñas y mujeres que recibieron las tres dosis de la vacuna en el transcurso de un año desde el inicio del estudio, que no presentaron desviaciones considerables respecto del protocolo de estudio y que no estuvieron expuestas (negativas en el examen de PCR y seronegativas) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y durante un mes completo después de la tercera dosis (mes 7).

** Véase el análisis del efecto de la vacuna en la población general en el cuadro 13.

*** En este estudio, se evaluó únicamente el componente VLP de la proteína L1 del VPH 16 de GARDASIL.

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

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 se ajustaron por persona-tiempo de seguimiento.

Nota 2: El primer análisis del cuadro (es decir, NIC de grados 2 y 3, AIS o alguna enfermedad más grave asociada con los tipos 16 ó 18 del VPH) fue el criterio de valoración principal del plan de desarrollo de la vacuna.

Nota 3: El cuadro 11 no incluye casos debidos a tipos de VPH no incluidos en la vacuna.

Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

GARDASIL resultó eficaz contra enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niñas y mujeres que no habían estado expuestas a esos tipos específicos de VPH en el inicio del estudio.

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

Los análisis de eficacia principales se realizaron en la población de eficacia según el protocolo (PPE), compuesta por niños y hombres que recibieron las tres dosis de la vacuna en el transcurso de un año desde el inicio del estudio, que no presentaron desviaciones considerables respecto del protocolo de estudio y que no estuvieron expuestos (negativos en el examen de PCR y seronegativos) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y durante un mes completo después de la tercera dosis (mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7.

GARDASIL resultó eficaz para la reducción de la incidencia de verrugas genitales asociadas a los tipos 6 y 11 del VPH, incluidos en la vacuna, en los niños y hombres que eran negativos en el examen de PCR y seronegativos en el inicio del estudio (cuadro 12). Sin embargo, no pudo demostrarse la eficacia contra la neoplasia intraepitelial peniana, perineal y perianal (NIP) de grados 1, 2 y 3 o el cáncer perineal, perianal y de pene, dado que el número de casos era demasiado limitado para obtener relevancia estadística.

Cuadro 12
Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población PPE de niños y hombres de 16 a 26 años de edad para los tipos de VPH incluidos en la vacuna

| Criterio de valoración | GARDASIL | | Control con AAHS | | Porcentaje de eficacia (IC del 95%) |
|---|----------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|
| | N* | Número de casos | N | Número de casos | |
| Lesiones genitales externas asociadas con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 | | | | | |
| Lesiones genitales externas | 1397 | 3 | 1408 | 31 | 90.4 (69.2, 98.1) |
| Condiloma | 1397 | 3 | 1408 | 28 | 89.4 (65.5, 97.9) |
| NIP de grados 1, 2 y 3 | 1397 | 0 | 1408 | 3 | 100 (-141.2, 100.0) |

*N = número de participantes con al menos una visita de seguimiento después del mes 7

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.3 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 6, 11, 16 ó 18 del VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad independientemente de su exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos en la vacuna

En los ensayos clínicos, participaron niñas y mujeres con y sin exposición previa a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, y se realizaron análisis adicionales para evaluar el efecto de GARDASIL respecto de las enfermedades cervicouterinas y genitales asociadas a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en esa población. Los análisis abarcaron los episodios que ocurrieron en la población de estudio independientemente de los resultados del examen de PCR y el estado serológico en el inicio del estudio, es decir que dichos episodios incluyen infecciones por VPH en proceso al inicio de la vacunación y afecciones causadas por infecciones adquiridas después del comienzo de la vacunación.

En el cuadro 13, se muestra el efecto de GARDASIL en niñas y mujeres independientemente de su exposición previa o posterior a cualquiera de los tipos de VPH incluidos en la vacuna. El efecto se midió a partir de un mes después de la primera dosis. La eficacia profiláctica denota la eficacia de la vacuna en niñas y mujeres que no estuvieron expuestas (negativas en el examen de PCR y seronegativas) a los tipos de VPH pertinentes hasta el día 1. Además, se muestra el efecto de la vacuna en niñas y mujeres que ya estaban infectadas con uno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna, como así también el efecto de la vacuna en niñas y mujeres independientemente de los resultados del examen de PCR y el estado serológico en el inicio del estudio. 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 se observaron pruebas fehacientes de protección contra enfermedades causadas por los tipos de VPH para los cuales las niñas y mujeres eran positivas en el examen de PCR, independientemente del estado serológico en el inicio del estudio.

Cuadro 13
Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 ó 18 del VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, independientemente de su exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos en la vacuna

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

* Incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían estado expuestas (negativas en el examen de PCR y seronegativas) a los tipos 6, 11, 16 ó 18 del VPH el día 1. El recuento de casos se inició un mes después de la primera dosis.

** En el grupo de control tratado con AAHS, de los 148 casos de NIC de grados 2 y 3 asociada con VPH 16 o VPH 18, se carecía de los resultados serológicos o de examen de PCR para el día 1 de dos mujeres.

*** No hay un valor de eficacia esperado porque no se ha demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta por contacto sexual antes del inicio de la vacunación.

† Incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna (independientemente de la presencia o ausencia de infección por VPH el día 1). El recuento de casos se inició un mes después de la primera dosis.

‡ La reducción porcentual abarca la eficacia profiláctica de GARDASIL, así como también el efecto de GARDASIL en la evolución de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.

Incluye a dos mujeres del grupo de control tratado con AAHS sin datos serológicos ni de examen de PCR para el día 1.

§ Incluye a una mujer sin datos serológicos ni de examen de PCR para 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 valoración compuesto de AIS o NIC de grados 2 y 3 relacionados con los tipos 16 ó 18 del VPH incluyó datos de los estudios 1, 2, 3 y 4. Los demás criterios de valoración sólo incluyeron datos de los estudios 2, 3 y 4.

Nota 2: Estado serológico positivo en el día 1 se refiere a una participante con resultado positivo en el examen de PCR o seropositiva para el tipo de VPH en el día 1.

Nota 3: En el cuadro 13, no se contemplan enfermedades debidas a tipos de VPH no incluidos en la vacuna.

Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con todo tipo de VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad independientemente de infecciones previas o posteriores con tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna

El efecto de GARDASIL contra la carga total de enfermedades cervicouterinas, 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 de VPH incluidos en la vacuna, la contribución a enfermedades de los tipos de VPH incluidos en la vacuna presentes en el momento de la vacunación y la contribución a enfermedades de tipos de 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 14 tipos comunes de VPH y con citología vaginal negativa para LIE (lesión intraepitelial escamosa) el día 1], casi equivalente a una población de niñas y mujeres que no habían tenido relaciones sexuales, y (2) la población general de estudio, compuesta por niñas y mujeres independientemente de la presencia o ausencia de VPH en el inicio del estudio, algunas de las cuales ya padecían enfermedades asociadas al VPH el día 1.

En las niñas y mujeres que en general no habían estado expuestas al VPH y en todas las niñas y mujeres de la población de estudio (incluidas las que ya estaban infectadas con VPH el día 1), GARDASIL redujo la incidencia total de NIC de grados 2 y 3 o AIS, NIV de grados 2 y 3 o NIVA de grados 2 y 3, NIC (de cualquier grado) o AIS y verrugas genitales (cuadro 14). Esas reducciones se debieron principalmente a la disminución de lesiones causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niñas y mujeres que no habían estado expuestas (negativas en el examen de PCR y seronegativas) al tipo específico y pertinente de VPH incluido en la vacuna. Es posible que las niñas y mujeres infectadas ya padecieran NIC de grados 2 y 3 o AIS el día 1, y que algunas de ellas durante el seguimiento desarrollen NIC de grados 2 y 3 o AIS, ya sea vinculados a un tipo de VPH incluido o no incluido en la vacuna y presente en el momento de la vacunación o bien vinculados a un tipo de VPH no incluido en la vacuna y ausente en el momento de la vacunación.

Cuadro 14

Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con todo tipo de VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad independientemente de infecciones previas o posteriores con tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna

| Criterios de valoración causados por tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna | Análisis | GARDASIL | | Control con AAHS | | Porcentaje de reducción (IC del 95%) |
|---|---|----------|-------|------------------|-------|--------------------------------------|
| | | N | Casos | N | Casos | |
| NIC de grados 2 y 3 o AIS | Eficacia profiláctica* | 4616 | 77 | 4680 | 136 | 42.7 (23.7, 57.3) |
| | Niñas y mujeres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna** | 8559 | 421 | 8592 | 516 | 18.4 (7.0, 28.4)*** |
| NIV de grados 2 y 3 y NIVA de grados 2 y 3 | Eficacia profiláctica* | 4688 | 7 | 4732 | 31 | 77.1 (47.1, 91.5) |
| | Niñas y mujeres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de 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) |
| | Niñas y mujeres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de 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) |
| | Niñas y mujeres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de 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, no estuvieron expuestas a 14 tipos comunes de VPH hasta el día 1 y cuya citología vaginal resultó negativa para LIE (lesión intraepitelial escamosa) en el día 1. El recuento de casos se inició un mes después de la primera dosis.

** Incluye a todas las participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de la presencia o ausencia de infección por VPH en el inicio del estudio o del resultado de la citología vaginal el día 1. El recuento de casos se inició un mes después de la primera dosis.

*** La reducción porcentual abarca la eficacia profiláctica de GARDASIL, así como también el efecto de GARDASIL en la evolución de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

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

En el estudio 5, participaron niños y hombres con y sin exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, y se realizaron análisis adicionales para evaluar el efecto de GARDASIL respecto de las enfermedades genitales asociadas a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en esa población. Los análisis abarcaron los episodios que ocurrieron en la población de estudio independientemente de los resultados del examen de PCR y el estado serológico en el inicio del estudio, es decir que dichos episodios incluyen infecciones por VPH en proceso al inicio de la vacunación y afecciones causadas por infecciones adquiridas después del comienzo de la vacunación.

En el cuadro 15, se muestra el efecto de GARDASIL en niños y hombres independientemente de su exposición previa o posterior a cualquiera de los tipos de VPH incluidos en la vacuna. El efecto se midió a partir de un mes después de la primera dosis. La eficacia profiláctica denota la eficacia de la vacuna en niños y hombres que no estuvieron expuestos (negativos en el examen de PCR y seronegativos) a los tipos de VPH pertinentes hasta el día 1. Además, se muestra el efecto de la vacuna en niños y hombres que ya estaban infectados con uno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna, como así también el efecto de la vacuna en niños y hombres independientemente de los resultados del examen de PCR y el estado serológico en el inicio del estudio. La mayoría de las enfermedades genitales asociadas 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 se observaron pruebas fehacientes de protección contra enfermedades causadas por los tipos de VPH para los cuales los niños y hombres eran positivos en el examen de PCR, independientemente del estado serológico en el inicio del estudio.

Cuadro 15

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

| Criterio de valoración | Análisis | GARDASIL | | Control con AAHS | | Porcentaje de reducción (IC del 95%) |
|-----------------------------|--|----------|-------|------------------|-------|--------------------------------------|
| | | N | Casos | N | Casos | |
| Lesiones genitales externas | Eficacia profiláctica* | 1775 | 13 | 1770 | 52 | 75.5 (54.3, 87.7) |
| | Seropositivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1 | 168 | 14 | 167 | 25 | ...** |
| | Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna*** | 1943 | 27 | 1937 | 77 | 65.5 (45.8, 78.6)† |
| Condiloma | Eficacia profiláctica* | 1775 | 10 | 1770 | 48 | 79.6 (59.1, 90.8) |
| | Seropositivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1 | 168 | 14 | 167 | 24 | ...** |
| | Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna*** | 1943 | 24 | 1937 | 72 | 67.2 (47.3, 80.3)† |
| NIP de grados 1, 2 y 3 | Eficacia profiláctica* | 1775 | 4 | 1770 | 4 | 1.2 (-430.5, 81.6) |
| | Seropositivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1 | 168 | 2 | 167 | 1 | ...** |
| | Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna*** | 1943 | 6 | 1937 | 5 | -19.2 (-393.8, 69.7)† |

* Incluye a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que hasta el día 1 no habían estado expuestos (negativos en el examen de PCR y seronegativos) al tipo de VPH incluido en la vacuna correspondiente al análisis. El recuento de casos se inició el día 1.

** No hay un valor de eficacia esperado porque no se ha demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta por contacto sexual antes del inicio de la vacunación.

*** Incluye a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna. El recuento de casos se inició el día 1.

† La reducción porcentual para estos análisis abarca la eficacia profiláctica de GARDASIL, así como también el efecto de GARDASIL en la evolución de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con todo tipo de VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad independientemente de infecciones previas o posteriores con tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna

El efecto de GARDASIL contra la carga total de enfermedades genitales 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 de VPH incluidos en la vacuna, la contribución a enfermedades de los tipos de VPH incluidos en la vacuna presentes en el momento de la vacunación y la contribución a enfermedades de tipos de VPH no incluidos en la vacuna.

Los análisis de eficacia adicionales del estudio 5 se llevaron a cabo en dos poblaciones: (1) una población que en general no había estado expuesta al VPH, compuesta por niños y hombres negativos en el examen de PCR y seronegativos para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, y negativos en el examen de PCR para los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 del VPH el día 1, casi equivalente a una población de niños y hombres que no habían tenido relaciones sexuales, y (2) la población general de estudio, compuesta por niños y hombres independientemente de la presencia o ausencia de VPH en el inicio del estudio, algunos de los cuales ya padecían enfermedades asociadas al VPH el día 1.

En los niños y hombres que en general no habían estado expuestos al VPH y en todos los niños y hombres del estudio 5 (incluidos los que ya estaban infectados con VPH el día 1), GARDASIL redujo la incidencia total de enfermedades genitales (cuadro 16). Esas reducciones se debieron principalmente a la disminución de lesiones causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres que no habían estado expuestos (negativos en el examen de PCR y seronegativos) al tipo específico y pertinente de VPH incluido en la vacuna. Es posible que los niños y hombres infectados ya padecieran enfermedades genitales el día 1, y que algunos de ellos durante el seguimiento desarrollen una enfermedad genital, ya sea vinculada a un tipo de VPH incluido o no incluido en la vacuna y presente en el momento de la vacunación o bien vinculada a un tipo de VPH no incluido en la vacuna y ausente en el momento de la vacunación.

Cuadro 16

Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con todo tipo de VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad independientemente de infecciones previas o posteriores con tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna

| Criterio de valoración | Análisis | GARDASIL | | Control con AAHS | | Porcentaje de reducción (IC del 95%) |
|-----------------------------|---|----------|-------|------------------|-------|--------------------------------------|
| | | N | Casos | N | Casos | |
| Lesiones genitales externas | No expuestos al VPH, en general* | 1275 | 6 | 1270 | 36 | 83.8 (61.2, 94.4) |
| | Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna** | 1943 | 36 | 1937 | 89 | 60.2 (40.8, 73.8)*** |
| Condiloma | No expuestos al VPH, en general* | 1275 | 5 | 1270 | 33 | 85.3 (62.1, 95.5) |
| | Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna** | 1943 | 32 | 1937 | 83 | 62.1 (42.4, 75.6)*** |
| NIP de grados 1, 2 y 3 | No expuestos al VPH, en general* | 1275 | 1 | 1270 | 3 | 67.4 (-306.5, 99.4) |
| | Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna** | 1943 | 7 | 1937 | 6 | -15.9 (-317.5, 66.6)*** |

* Incluye a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna, que en el inicio del estudio eran negativos en el examen de PCR y seronegativos para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y que en el inicio del estudio eran negativos en el examen de PCR para los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 del VPH. El recuento de casos se inició el día 1.

** Incluye a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna. El recuento de casos se inició el día 1.

*** La reducción porcentual para estos análisis abarca la eficacia profiláctica de GARDASIL, así como también el efecto de GARDASIL en la evolución de las infecciones presentes al inicio de la vacunación. IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

14.5 Impacto demográfico general

Las características de las personas (por ejemplo, la cantidad de parejas sexuales a lo largo de la vida y la distribución geográfica) influyen en la prevalencia del VPH en la población, por lo que los beneficios obtenidos pueden variar en gran medida.

La eficacia total de GARDASIL varía en función de la prevalencia de infecciones con VPH o enfermedades causadas por el VPH en el inicio del estudio, la incidencia de infecciones contra las cuales GARDASIL ha demostrado brindar protección y la incidencia de infecciones contra las cuales GARDASIL no ha demostrado brindar protección.

La eficacia de GARDASIL para los tipos de VPH no incluidos en la vacuna (es decir, la eficacia de protección cruzada) forma parte del efecto total de la vacuna sobre las tasas de enfermedades causadas por el VPH. En la base de datos combinada de los estudios 3 y 4, no se demostró la eficacia de protección cruzada de GARDASIL contra enfermedades causadas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna.

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

En las 18,150 niñas y mujeres que participaron en los estudios 2, 3 y 4, GARDASIL redujo en un 23.9% (IC del 95%: 15.2%, 31.7%) la cantidad de procedimientos terapéuticos cervicouterinos definitivos.

14.6 Otros estudios

Los datos recopilados son insuficientes para establecer la eficacia de GARDASIL en mujeres de 27 a 45 años de edad.

14.7 Inmunogenicidad

Ensayos para medir la respuesta inmunitaria

Aún no se determina el título mínimo de anticuerpos contra el VPH que otorga protección eficaz.

Dado que en el grupo vacunado con GARDASIL hubo pocos casos de enfermedad entre los participantes que en el inicio del estudio no habían estado expuestos (negativos en el examen de PCR y seronegativos) a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, no fue posible establecer los niveles mínimos de anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH que brindan protección contra enfermedades clínicas causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 20,132 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL N = 10,723; tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 9409) y en 5417 niños y hombres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL N = 3109, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 2308).

A fin de evaluar la inmunogenicidad para cada tipo de VPH incluido en la vacuna, se emplearon inmunoensayos específicos para cada tipo con estándares igualmente específicos para cada tipo. En estos ensayos, se determinaron las concentraciones de anticuerpos contra epítopos 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 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). La población PPI consistió en personas que eran negativas en el examen de PCR y seronegativas para los tipos de VPH pertinentes en el momento de la inscripción, que permanecieron negativas en el examen de PCR para los tipos de VPH pertinentes durante un mes después de la tercera dosis (mes 7), que recibieron las tres dosis de la vacuna y que no se desviaron del protocolo de estudio en formas que pudieran interferir en los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad se determinó mediante (1) el porcentaje de participantes seropositivos para anticuerpos contra el tipo pertinente de VPH incluido en la vacuna y (2) el título promedio geométrico (TPG).

En los estudios clínicos realizados en niñas y mujeres, al menos el 99.8%, 99.8%, 99.8% y 99.5% de quienes recibieron GARDASIL se volvieron seropositivas para anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH respectivamente, transcurrido un mes de la aplicación de la tercera dosis en todos los grupos etarios analizados.

En los estudios clínicos realizados en niños y hombres, al menos el 98.9%, 99.2%, 98.8% y 97.4% de quienes recibieron GARDASIL se volvieron seropositivos para anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH respectivamente, transcurrido un mes de la aplicación de la tercera dosis en todos los grupos etarios analizados.

En la totalidad de las poblaciones, los TPG de anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH alcanzaron niveles máximos el mes 7 (cuadros 17 y 18). Los niveles de TPG declinaron hasta el mes 24 y se mantuvieron estables hasta el mes 36 en concentraciones superiores a los valores de referencia. En el cuadro 19, se muestra la persistencia de títulos promedio geométricos, según inmunoanálisis competitivo con tecnología Luminex (cLIA), para anticuerpos contra el VPH de acuerdo con el sexo y el grupo etario. No se ha establecido la duración de la inmunidad después de un programa completo de inmunización con GARDASIL.

Cuadro 17

Resumen del mes 7 de títulos promedio geométricos según cLIA para anticuerpos contra el VPH en la población PPI* de niñas y mujeres

| Población | N** | n*** | Porcentaje de seropositivos (IC del 95%) | TPG (IC del 95%) mMU/ml† |
|---|------|------|--|--------------------------|
| Anticuerpos contra el VPH 6 | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años de edad | 1122 | 917 | 99.9 (99.4, 100.0) | 929.2 (874.6, 987.3) |
| Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad | 9862 | 3333 | 99.8 (99.6, 99.9) | 545.2 (530.3, 560.6) |
| Anticuerpos contra el VPH 11 | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años de edad | 1122 | 917 | 99.9 (99.4, 100.0) | 1304.6 (1224.7, 1389.7) |
| Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad | 9862 | 3357 | 99.8 (99.5, 99.9) | 749.0 (726.1, 772.7) |
| Anticuerpos contra el VPH 16 | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años de edad | 1122 | 915 | 99.9 (99.4, 100.0) | 4918.5 (4556.6, 5309.1) |
| Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad | 9862 | 3253 | 99.8 (99.6, 100.0) | 2411.3 (2311.1, 2515.9) |
| Anticuerpos contra el VPH 18 | | | | |
| Niñas de 9 a 15 años de edad | 1122 | 922 | 99.8 (99.2, 100.0) | 1042.6 (967.6, 1123.3) |
| Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad | 9862 | 3571 | 99.4 (99.1, 99.7) | 475.6 (459.2, 492.6) |

* La población PPI consistió en niñas y mujeres que recibieron las tres dosis de la vacuna dentro del rango de días predefinido, que no presentaron desviaciones considerables respecto del protocolo de estudio, que cumplieron los criterios predefinidos para el intervalo entre las visitas de los meses 6 y 7, y que no estuvieron expuestas (negativas en el examen de PCR y seronegativas) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y durante todo un mes después de la tercera dosis (mes 7).

** Número de participantes asignadas en forma aleatoria al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección.

*** Número de participantes que contribuyeron al análisis.

cLIA = inmunoanálisis competitivo con tecnología Luminex

CI = intervalo de confianza

TPG = título promedio geométrico

† mMU = miliunidades Merck

Cuadro 18

Resumen del mes 7 de títulos promedio geométricos según cLIA para anticuerpos contra el VPH en la población PPI* de niños y hombres

| Población | N** | n*** | Porcentaje de seropositivos (IC del 95%) | MGT (IC del 95%) mMU/ml† |
|---|------|------|--|--------------------------|
| Anticuerpos contra el VPH 6 | | | | |
| Niños de 9 a 15 años de edad | 1072 | 884 | 99.9 (99.4, 100.0) | 1037.5 (963.5, 1117.3) |
| Niños y hombres de 16 a 26 años de edad | 2026 | 1094 | 98.9 (98.1, 99.4) | 447.2 (418.4, 477.9) |
| Anticuerpos contra el VPH 11 | | | | |
| Niños de 9 a 15 años de edad | 1072 | 885 | 99.9 (99.4, 100.0) | 1386.8 (1298.5, 1481.0) |
| Niños y hombres de 16 a 26 años de edad | 2026 | 1094 | 99.2 (98.4, 99.6) | 624.5 (588.6, 662.5) |
| Anticuerpos contra el VPH 16 | | | | |
| Niños de 9 a 15 años de edad | 1072 | 882 | 99.8 (99.2, 100.0) | 6056.5 (5601.4, 6548.6) |
| Niños y hombres de 16 a 26 años de edad | 2026 | 1137 | 98.8 (97.9, 99.3) | 2401.5 (2241.8, 2572.6) |
| Anticuerpos contra el VPH 18 | | | | |
| Niños de 9 a 15 años de edad | 1072 | 887 | 99.8 (99.2, 100) | 1357.4 (1249.4, 1474.7) |
| Niños y hombres de 16 a 26 años de edad | 2026 | 1176 | 97.4 (96.3, 98.2) | 402.6 (374.6, 432.6) |

* La población PPI consistió en niños y hombres que recibieron las tres dosis de la vacuna dentro del rango de días predefinido, que no presentaron desviaciones considerables respecto del protocolo de estudio, que cumplieron los criterios predefinidos para el intervalo entre las visitas de los meses 6 y 7, y que no estuvieron expuestos (negativos en el examen de PCR y seronegativos) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y durante todo un mes después de la tercera dosis (mes 7).

** Número de participantes asignados en forma aleatoria al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección.

*** Número de participantes que contribuyeron al análisis.

cLIA = inmunoanálisis competitivo con tecnología Luminex

CI = intervalo de confianza

TPG = título promedio geométrico

† mMU = miliunidades Merck

Cuadro 19
Persistencia de títulos promedio geométricos según cLIA para anticuerpos contra el VPH de acuerdo con el sexo y el grupo etario

| Análisis (cLIA)/ Momento | Niños de 9 a 15 años de edad (N* = 1072) | | Niños y hombres de 16 a 26 años de edad (N* = 2026) | | Niñas de 9 a 15 años de edad (N* = 1122) | | Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (N* = 9859) | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------------|
| | n** | TPG (IC de 95%) mMU/ml*** | n** | TPG (IC de 95%) mMU/ml*** | n** | TPG (IC de 95%) mMU/ml*** | n** | TPG (IC de 95%) mMU/ml*** |
| Anticuerpos contra el VPH 6 | | | | | | | | |
| Mes 7 | 884 | 1037.5 (963.5, 1117.3) | 1094 | 447.2 (418.4, 477.9) | 917 | 929.2 (874.6, 987.3) | 3333 | 545.2 (530.3, 560.6) |
| Mes 24 | 323 | 134.1 (119.5, 150.5) | 907 | 80.3 (74.9, 86.0) | 214 | 156.1 (135.6, 179.6) | 2792 | 109.1 (105.2, 113.1) |
| Mes 36† | 342 | 126.6 (111.9, 143.2) | 654 | 72.4 (68.0, 77.2) | 356 | 129.4 (115.6, 144.8) | - | - |
| Mes 48‡ | - | - | - | - | - | - | 2375 | 74.6 (71.6, 77.7) |
| Anticuerpos contra el VPH 11 | | | | | | | | |
| Mes 7 | 885 | 1386.8 (1298.5, 1481.0) | 1094 | 624.5 (588.6, 662.5) | 917 | 1304.6 (1224.7, 1389.7) | 3357 | 749.0 (726.1, 772.7) |
| Mes 24 | 324 | 188.5 (168.4, 211.1) | 907 | 94.6 (88.4, 101.2) | 214 | 218.0 (188.3, 252.4) | 2821 | 137.0 (132.0, 142.2) |
| Mes 36† | 342 | 148.8 (131.1, 169.0) | 654 | 80.3 (75.7, 85.2) | 356 | 148.0 (131.1, 167.1) | - | - |
| Mes 48‡ | - | - | - | - | - | - | 2399 | 90.3 (86.6, 94.1) |
| Anticuerpos contra el VPH 16 | | | | | | | | |
| Mes 7 | 882 | 6056.5 (5601.4, 6548.6) | 1137 | 2401.5 (2241.8, 2572.6) | 915 | 4918.5 (4556.6, 5309.1) | 3253 | 2411.3 (2311.1, 2515.9) |
| Mes 24 | 322 | 938.2 (825.0, 1067.0) | 938 | 347.7 (322.5, 374.9) | 211 | 944.2 (804.4, 1108.3) | 2725 | 442.6 (425.0, 460.9) |
| Mes 36† | 341 | 708.8 (613.9, 818.3) | 672 | 306.7 (287.5, 327.1) | 353 | 642.2 (562.8, 732.8) | - | - |
| Mes 48‡ | - | - | - | - | - | - | 2330 | 334.6 (319.4, 350.5) |
| Anticuerpos contra el VPH 18 | | | | | | | | |
| Mes 7 | 887 | 1357.4 (1249.4, 1474.7) | 1176 | 402.6 (374.6, 432.6) | 922 | 1042.6 (967.6, 1123.3) | 3571 | 475.6 (459.2, 492.6) |
| Mes 24 | 324 | 131.9 (112.1, 155.3) | 967 | 38.7 (35.2, 42.5) | 214 | 137.7 (114.8, 165.1) | 3007 | 50.8 (48.2, 53.5) |
| Mes 36† | 343 | 113.0 (94.7, 135.0) | 690 | 33.4 (30.9, 36.1) | 357 | 87.0 (74.8, 101.2) | - | - |
| Mes 48‡ | - | - | - | - | - | - | 2536 | 33.8 (32.0, 35.7) |

* N = número de participantes asignados en forma aleatoria al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección.

** n = número de participantes en la población de inmunogenicidad indicada.

*** mMU = miliunidades Merck por ml

† Mes 36 para niños y hombres de 16 a 26 años de edad; mes 37 para niñas y niñas de 9 a 15 años de edad. No se tomaron muestras serológicas en este momento de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

‡ En general, las visitas correspondientes al final del estudio o mes 48 para niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad se programaron antes del mes 48. En promedio, se llevaron a cabo el mes 44. Se planificó la finalización de los estudios realizados en niños y niñas de 9 a 15 años de edad, y en niños y hombres de 16 a 26 años de edad antes del mes 48, por lo que no se tomaron muestras serológicas.

cLIA = inmunoanálisis competitivo con tecnología Luminex

IC = intervalo de confianza

TPG = título promedio geométrico

En los cuadros 17 y 18, se muestran los datos de inmunogenicidad del mes 7 correspondientes tanto a niñas y mujeres como a niños y hombres. En la base de datos combinada de estudios sobre la inmunogenicidad de GARDASIL, las respuestas inmunitarias contra el VPH observadas un mes después de la tercera dosis en niñas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las observadas en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. Asimismo, las respuestas inmunitarias contra el VPH observadas un mes después de la tercera dosis en niños de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las observadas en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el estudio 5.

Conforme a esta comparación de inmunogenicidades, se infiere la eficacia de GARDASIL en niñas y niños de 9 a 15 años de edad.

Respuesta del TPG ante variaciones en el régimen posológico en mujeres de 18 a 26 años de edad

Las niñas y mujeres evaluadas en la población PPE de los estudios clínicos recibieron las tres dosis de la vacuna en el transcurso de un año desde el inicio del estudio. 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 3 en el régimen de vacunación) y una flexibilidad de ± 2 meses para la dosis 3 (es decir, del mes 4 al 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. Los TPG de anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH alcanzaron niveles máximos el mes 7. Los TPG de 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.

14.8 Estudios con RECOMBIVAX HB

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la administración simultánea de GARDASIL y la vacuna recombinante RECOMBIVAX HB contra la hepatitis B (en la misma visita, en lugares de inyección distintos) mediante un estudio aleatorizado con 1871 mujeres de 16 a 24 años de edad en el inicio del estudio. La respuesta inmunitaria a la vacuna recombinante contra la hepatitis B y a GARDASIL no fue inferior, independientemente de que las vacunas se administraran en la misma visita o en visitas diferentes.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Todas las presentaciones de GARDASIL contienen una suspensión de 120 mcg de la proteína L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en dosis de 0.5 ml. GARDASIL viene en viales o jeringas precargadas.

Caja con un vial de dosis única de 0.5 ml, **NDC 0006-4045-00**.

Caja con diez viales de dosis única de 0.5 ml, **NDC 0006-4045-41**.

Caja con seis jeringas Luer Lock precargadas con dosis única de 0.5 ml, equipadas con el sistema de administración UltraSafe Passive®. Aguja calibre 25 de 1 pulgada (25 mm) de longitud incluidas por separado en el envase. **NDC 0006-4109-06**.

Caja con seis jeringas Luer Lock precargadas con dosis única de 0.5 ml con tapón de seguridad. **NDC 0006-4109-09**.

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

GARDASIL debe administrarse lo antes posible una vez retirada del refrigerador. GARDASIL puede permanecer sin refrigeración (a una temperatura igual o inferior a 25 °C o 77 °F) durante 72 horas como máximo.

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

[Véase Etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (17.2).]

17.1 Información para la/el paciente o sus padres o tutores legales

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

- En mujeres, la vacunación no elimina la necesidad de someterse periódicamente a los exámenes recomendados para la detección del cáncer cervicouterino. Las mujeres que reciben GARDASIL deben seguir haciéndose exámenes periódicos para la detección del cáncer cervicouterino según las normas médicas vigentes.
- No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades causadas por tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna a los que una persona haya estado expuesta por contacto sexual antes de la vacunación.
- Puesto que se han reportado casos de síncope con caídas y lesiones después de la vacunación, se recomienda mantener a la/el paciente en observación durante 15 minutos después de la administración de la vacuna.
- Se debe proporcionar información sobre la vacuna a la/el paciente o a sus padres o tutores legales en cada visita de 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 al proveedor de atención médica.

17.2 Etiquetado para pacientes aprobado por la FDA

Elaborado y distribuido por:

 **MERCK & CO., INC.**
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Impreso en EE.UU.

SP9883612

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

USPPI

Información para el paciente sobre GARDASIL®

(se pronuncia como se escribe)

Nombre genérico:

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

Lea esta información con atención antes de vacunarse con GARDASIL¹. La vacuna GARDASIL se administra en tres dosis. Es importante que lea este folleto cada vez que le apliquen una dosis. Este folleto no sustituye las consultas que debe hacerle a su proveedor de atención médica sobre GARDASIL.

¿Qué es GARDASIL?

GARDASIL es una vacuna (inyección) cuya función es la de ayudar a proteger a niñas y mujeres de entre 9 y 26 años de edad contra las siguientes enfermedades causadas por el virus del papiloma humano (VPH):

- Cáncer cervicouterino
- Cánceres de la vulva y la vagina
- Verrugas genitales
- Lesiones anormales y precancerosas del cuello uterino, la vagina y la vulva
- Las enfermedades de la lista anterior tienen muchas causas, y GARDASIL sólo protege contra las afecciones causadas por ciertos tipos de VPH (llamados tipos 6, 11, 16 y 18). La mayoría de las veces, esos cuatro tipos de VPH son los causantes de las enfermedades antedichas.
- GARDASIL no ofrece protección contra enfermedades causadas por otros tipos de VPH ni por otros virus o bacterias.
- GARDASIL no es un tratamiento contra la infección por el VPH.
- No es posible que usted se contagie de VPH ni que contraiga alguna de las enfermedades anteriores por vacunarse con GARDASIL.

GARDASIL se usa para ayudar a proteger a niños y hombres de entre 9 y 26 años de edad contra las verrugas genitales.

¿Qué información importante debo conocer sobre GARDASIL?

- Deberá seguir haciéndose exámenes periódicos para la detección del cáncer cervicouterino.
- Es posible que GARDASIL no proteja completamente a todas las mujeres que reciben la vacuna.
- GARDASIL no protege contra los tipos de VPH contraídos con anterioridad a la aplicación de la vacuna.

GARDASIL®

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

¿Quiénes no deben vacunarse con GARDASIL?

No se vacune con GARDASIL si tiene o ha tenido:

- una reacción alérgica tras recibir una dosis de GARDASIL, o
- una reacción alérgica grave a las levaduras, al sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o al polisorbato 80.

¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de vacunarme con GARDASIL?

Comuníquelo a su proveedor de atención médica si usted:

- está embarazada o planea quedar embarazada (no se recomienda el uso de GARDASIL en mujeres embarazadas);
- tiene problemas inmunitarios, como infección de VIH, padece de cáncer o toma medicamentos que afectan el sistema inmunitario;
- tiene fiebre superior a 37,8 °C (100 °F);
- tuvo una reacción alérgica a otra dosis de GARDASIL; o
- toma algún medicamento, aunque sea un medicamento de venta sin receta.

Su proveedor de atención médica la ayudará a decidir si la vacuna es adecuada para usted.

¿Cómo se administra GARDASIL?

GARDASIL es una inyección que normalmente se administra en el músculo del brazo. Tendrá que recibir tres inyecciones conforme al siguiente calendario:

- Dosis 1: en la fecha que usted y su proveedor de atención médica elijan.
- Dosis 2: dos meses después de la Dosis 1.
- Dosis 3: seis meses después de la Dosis 1.

Algunas personas pierden el conocimiento después de recibir la vacuna. La pérdida de conocimiento puede provocar una caída y lesiones. Por este motivo, es posible que su proveedor de atención médica le pida que permanezca sentada o acostada durante 15 minutos después de administrarle GARDASIL. Algunas personas, al desvanecerse, sufren temblores o rigidez muscular. Esto puede requerir evaluación o tratamiento por parte del proveedor de atención médica.

Asegúrese de recibir las tres dosis puntualmente para lograr la máxima protección. Si omite una dosis, hable con su proveedor de atención médica.

GARDASIL®

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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de GARDASIL?

Los efectos secundarios más comunes de GARDASIL son:

- dolor, hinchazón, picazón, enrojecimiento o formación de un hematoma en el lugar de la inyección
- dolor de cabeza
- fiebre
- náuseas
- mareos
- vómitos
- desmayos

Hable con su proveedor de atención médica si tiene cualquiera de los siguientes problemas, ya que pueden ser señales de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar
- sibilancias en el pecho (broncoespasmo)
- urticaria
- sarpullido

Avise a su proveedor de atención médica si tiene:

- ganglios hinchados (en cuello, axila o ingle)
- dolor de articulaciones
- confusión, debilidad o cansancio fuera de lo común
- escalofríos
- malestar general
- dolor de piernas
- falta de aliento
- dolor de pecho
- dolores musculares
- debilidad muscular
- convulsiones
- dolor fuerte de estómago
- sangrado o formación de hematomas más que lo habitual

Póngase en contacto de inmediato con su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma que le preocupe, incluso varios meses después de recibir la vacuna.

Si desea una lista más completa de los efectos secundarios, solicítelos con su proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los compuestos de GARDASIL?

Cada dosis de GARDASIL contiene: proteínas de los tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH, sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, proteína de levaduras, cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato de sodio y agua para inyectables.

Este folleto es un resumen de información sobre GARDASIL. Si desea más información, hable con su proveedor de atención médica o visite el sitio www.gardasil.com.

Elaborado y distribuido por:
MERCK & CO., Inc.
Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

Publicado en octubre de 2009

¹ Marca registrada de MERCK & CO., Inc.
Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.
COPYRIGHT © 2006, 2009 MERCK & CO., Inc.
Todos los derechos reservados