

**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) 12/2010

Niños y hombres (1.2) 12/2010

Limitaciones de uso y eficacia de GARDASIL (1.3) 04/2011

-----**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, vaginales y anales 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
- neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3
- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3

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

- cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH
- verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH

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

- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3 (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)
- Las personas vacunadas con GARDASIL no deben dejar de hacerse exámenes periódicos para la detección del cáncer anal si recibieron esa recomendación del proveedor de atención médica. (1.3) (17)
- 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) (14.4) (14.5)
- La vacuna GARDASIL no está indicada para el tratamiento de cánceres cervicouterinos, vulvares, vaginales y anales, NIC, NIV, NIVa, NIA 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) (14.4) (14.5)

- No todos los casos de cáncer vulvar, vaginal o anal se deben al VPH, y GARDASIL protege únicamente contra los cánceres vulvares, vaginales y anales 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)
- No está demostrado que GARDASIL prevenga NIC de grados 2 y 3 o alguna enfermedad más grave asociadas con el VPH en mujeres mayores de 26 años de edad. (14.7)

-----**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**-----

Suspensión de 0.5 ml para inyección intramuscular de acuerdo con el siguiente calendario: 0, 2 y 6 meses. (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 Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de 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](http://www.vaers.hhs.gov).**

-----**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**-----

GARDASIL puede administrarse en forma simultánea con RECOMBIVAX HB (7.1) o con Menactra y Adacel. (7.2)

-----**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**-----

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

- Mujeres embarazadas. Se aconseja a los médicos que registren a las embarazadas expuestas a GARDASIL llamando al 1-800-986-8999, de modo que Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de Merck & Co., Inc., pueda controlar el 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)

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.**

Revisión: 04/2011

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

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

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

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología
- 2.2 Método de administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Síncope
- 5.2 Control de reacciones alérgicas

### 6 REACCIONES ADVERSAS

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

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Eficacia profiláctica: tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad
- 14.2 Eficacia profiláctica: tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad
- 14.3 Eficacia profiláctica: enfermedades anales causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en la población de HSH
- 14.4 Impacto demográfico en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad
- 14.5 Impacto demográfico en niños y hombres de 16 a 26 años de edad
- 14.6 Impacto demográfico general
- 14.7 Estudios realizados en mujeres de 27 a 45 años de edad
- 14.8 Inmunogenicidad
- 14.9 Estudios con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)]
- 14.10 Estudios con Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelar antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)]

### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

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

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Niñas y mujeres

GARDASIL®<sup>1</sup> 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, vaginales y anales 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
- neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3
- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 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 siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:

- cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH
- verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH

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

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

#### 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)].

Las personas vacunadas con GARDASIL no deben dejar de hacerse exámenes periódicos para la detección del cáncer anal si recibieron esa recomendación del proveedor de atención médica. [Véase Información sobre asesoramiento de los pacientes (17)].

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 (14.4, 14.5)].

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

No está demostrado que GARDASIL brinde protección contra enfermedades producidas por tipos de VPH no incluidos en la vacuna. [Véase Estudios clínicos (14.4, 14.5)].

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

No todos los casos de cáncer vulvar, vaginal o anal se deben al VPH, y GARDASIL protege únicamente contra los cánceres vulvares, vaginales y anales 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.

No está demostrado que GARDASIL prevenga NIC de grados 2 y 3 o alguna enfermedad más grave asociadas con el VPH en mujeres mayores de 26 años de edad. [Véase Estudios clínicos (14.7)].

## **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Posología**

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en dosis de 0.5 ml conforme al siguiente calendario: 0, 2 y 6 meses. [Véase Estudios clínicos (14.8)].

### **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*

Esta presentación no incluye 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 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.

### **5.2 Control de reacciones alérgicas**

Es preciso 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 y mujeres (de 9 a 45 años de edad) y en niños y hombres (de 9 a 26 años de edad)*

En siete ensayos clínicos (cinco controlados con sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, 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 18,083 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, 10,088 eran participantes de 9 a 45 años de edad en el inicio del estudio que recibieron GARDASIL y 7,995 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 9 a 26 años de edad de la población de seguridad fue la siguiente: 62.3% caucásicas, 17.6% hispanas (de piel morena y

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

clara), 6.8% asiáticas, 6.7% de otras razas, 6.4% afroamericanas y 0.3% indígenas americanas. La distribución racial de las mujeres de 24 a 45 años de edad de la población de seguridad del estudio 6 fue la siguiente: 20.6% caucásicas, 43.2% hispanas (de piel morena y clara), 0.2% de otras razas, 4.8% afroamericanas, 31.2% asiáticas y 0.1% indígenas americanas. La distribución racial de los niños y hombres de 9 a 26 años de edad 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 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 la observada entre quienes recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

\*\* Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

En 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 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 = 3093) %	Control con AAHS** (N = 2029) %	Placebo de solución salina (N = 274) %
<i>Lugar de la inyección</i>			
Dolor	61.4	50.8	41.6
Eritema	16.7	14.1	14.5
Hinchazón	13.9	9.6	8.2
Hematoma	1.0	0.3	3.3

\* 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 de hidroxifosfato de aluminio amorfo

*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*

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.

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

**Cuadro 3**  
**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**  
**(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 N** = 5011	Después de la dosis 2 N = 4924	Después de la dosis 3 N = 4818	Después de la dosis 1 N = 3410	Después de la dosis 2 N = 3351	Después de la dosis 3 N = 3295	Después de la dosis 1 N = 315	Después de la dosis 2 N = 301	Después de la dosis 3 N = 300
<b>Dolor</b>	63.4	60.7	62.7	57.0	47.8	49.6	33.7	20.3	27.3
Leve a moderado	62.5	59.7	61.2	56.6	47.3	48.9	33.3	20.3	27.0
Intenso	0.9	1.0	1.5	0.4	0.5	0.6	0.3	0.0	0.3
<b>Hinchazón***</b>	10.2	12.8	15.1	8.2	7.5	7.6	4.4	3.0	3.3
Leve a moderada	9.6	11.9	14.2	8.1	7.2	7.3	4.4	3.0	3.3
Intensa	0.6	0.8	0.9	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
<b>Eritema***</b>	9.2	12.1	14.7	9.8	8.4	8.9	7.3	5.3	5.7
Leve a moderado	9.0	11.7	14.3	9.5	8.4	8.8	7.3	5.3	5.7
Intenso	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

\* Control con AAHS = sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

\*\* N = número de participantes con seguimiento

\*\*\* La intensidad de la hinchazón y el eritema se midió por tamaño (en pulgadas): leve = 0 a ≤1; moderada = &gt;1 a ≤2; intensa = &gt;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 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 N** = 3003	Después de la dosis 2 N = 2898	Después de la dosis 3 N = 2826	Después de la dosis 1 N = 1950	Después de la dosis 2 N = 1854	Después de la dosis 3 N = 1799	Después de la dosis 1 N = 269	Después de la dosis 2 N = 263	Después de la dosis 3 N = 259
<b>Dolor</b>	44.7	36.9	34.4	38.4	28.2	25.8	27.5	20.5	16.2
Leve a moderado	44.5	36.4	34.1	37.9	28.2	25.5	27.5	20.2	16.2
Intenso	0.2	0.5	0.3	0.4	0.1	0.3	0.0	0.4	0.0
<b>Hinchazón***</b>	5.6	6.6	7.7	5.6	4.5	4.1	4.8	1.5	3.5
Leve a moderada	5.3	6.2	7.1	5.4	4.5	4.0	4.8	1.5	3.1
Intensa	0.2	0.3	0.5	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.4
<b>Eritema***</b>	7.2	8.0	8.7	8.3	6.3	5.7	7.1	5.7	5.0
Leve a moderado	6.8	7.7	8.3	8.0	6.2	5.6	7.1	5.7	5.0
Intenso	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 amorfo

\*\* N = número de participantes con seguimiento

\*\*\* La intensidad de la hinchazón y el eritema se midió por tamaño (en pulgadas): leve = 0 a ≤1; moderada = &gt;1 a ≤2; intensa = &gt;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.

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

**Cuadro 5**  
**Reacciones adversas sistémicas más comunes en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad**  
**(GARDASIL ≥ control)\***

<b>Reacciones adversas</b> (entre 1 y 15 días después de la vacunación)	<b>GARDASIL</b> (N = 5088) %	<b>Control con AAHS** o placebo de solución salina</b> (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 de 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 = 8.3% 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)\***

<b>Reacciones adversas</b> (entre 1 y 15 días después de la vacunación)	<b>GARDASIL</b> (N = 3093) %	<b>Control con AAHS** o placebo de solución salina</b> (N = 2303) %
Dolor de cabeza	12.3	11.2
Pirexia	8.3	6.5
Dolor orofaríngeo	2.8	2.1
Diarrea	2.7	2.2
Nasofaringitis	2.6	2.6
Náuseas	2.0	1.0
Infección de las vías respiratorias superiores	1.5	1.0
Dolor 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 de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

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

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

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** = 2972	Después de la dosis 2 N = 2849	Después de la dosis 3 N = 2792	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	2.2	1.6
≥102	0.6	0.5	0.5	0.5	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), 258 (GARDASIL N = 128 o 0.8%, placebo N = 130 o 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)],  
infección 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 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), se reportaron 40 muertes (GARDASIL N = 21 o 0.1%, placebo N = 19 o 0.1%). Los episodios reportados fueron congruentes con episodios 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, 1 caso de lupus eritematoso sistémico, 1 caso de accidente cerebrovascular, 1 caso de cáncer de seno y 1 caso de cáncer nasofaríngeo; 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.

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

*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 (N = 10,706)	Control con AAHS* o placebo de solución salina (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 insulínica	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)
<b>Todas las afecciones</b>	<b>245 (2.3)</b>	<b>218 (2.3)</b>

\* 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.

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

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 (N = 3093)	Control con AAHS* o placebo de solución salina (N = 2303)
	n (%)	n (%)
Alopecia areata	2 (0.1)	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***	1 (0.0)	2 (0.1)
Miocarditis	1 (0.0)	1 (0.0)
Proteinuria	1 (0.0)	0 (0.0)
Psoriasis	0 (0.0)	4 (0.2)
Pérdida de la pigmentación cutánea	1 (0.0)	0 (0.0)
Vitiligo	2 (0.1)	5 (0.2)
<b>Todas las afecciones</b>	<b>46 (1.5)</b>	<b>34 (1.5)</b>

\* 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 ulcerante 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 concomitante con RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] en niñas y mujeres de 16 a 23 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 RECOMBIVAX HB<sup>®1</sup> [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] [véase Estudios clínicos (14.9)]. 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 RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)].

*Seguridad en el uso concomitante con Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelular antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)]*

En un estudio aleatorizado en el que participaron 1040 niños y niñas con una media de edad de 12.6 años, se evaluó la seguridad de GARDASIL administrada en forma simultánea con Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelular antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)] [véase Estudios clínicos (14.10)]. La distribución racial de la población de estudio fue la siguiente: 77.7% caucásicos, 1.4% de origen étnico diverso, 12.3% afroamericanos, 6.8% hispanos (de piel morena y clara), 1.2% asiáticos, 0.4% indígenas americanos y 0.2% indios.

Se observó un aumento de los casos de hinchazón en el lugar de la inyección donde se aplicó GARDASIL (concomitante = 10.9%, no concomitante = 6.9%) cuando se administró GARDASIL en forma simultánea con Menactra y Adacel, en comparación con la administración de las vacunas de manera no concomitante (con un mes de intervalo). La mayoría de las experiencias adversas de hinchazón en el lugar de la inyección fueron reportadas como de intensidad leve a moderada.

*Seguridad en mujeres de 27 a 45 años de edad*

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

**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, vómitos.

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

Infecciones e infestaciones: celulitis.

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda.

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

## 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 RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] [véase Estudios clínicos (14.9)].

### 7.2 Uso con Menactra y Adacel

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse en forma simultánea (en lugares de inyección distintos) con Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelular antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)] [véase Estudios clínicos (14.10)].

### 7.3 Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios clínicos con mujeres de 16 a 26 años de edad, 13,912 mujeres (GARDASIL N = 6952, tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 6960) a quienes se dio seguimiento luego del mes 7 usaron anticonceptivos hormonales durante un total de 33,859 años-persona (un 65.8% del tiempo total de seguimiento en los estudios).

En un estudio clínico con mujeres de 24 a 45 años de edad, 1357 mujeres (GARDASIL N = 690, tratamiento de control con AAHS N = 667) a quienes se dio seguimiento luego del mes 7 usaron anticonceptivos hormonales durante un total de 3400 años-persona (un 31.5% del tiempo total de seguimiento en los estudios). Ni el uso ni la omisión de uso de anticonceptivos hormonales entre las participantes del estudio perjudicó la respuesta inmunitaria en la población de inmunogenicidad según el protocolo (PPI).

### 7.4 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 de GARDASIL. Sin embargo, no se cuenta con estudios adecuados y bien 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 3819 mujeres (GARDASIL N = 1894 y tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 1925) reportaron al menos un embarazo cada una.

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 22.6% (446/1973) en las mujeres que recibieron GARDASIL y del 23.1% (460/1994) en las que recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

En total, 55 mujeres del grupo vacunado con GARDASIL y 65 mujeres del grupo de control tratado con AAHS o placebo de solución salina (2.9% y 3.4% 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 45 casos de anomalías congénitas en los embarazos de mujeres vacunadas con GARDASIL y 34 casos en los embarazos de mujeres que recibieron tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina.

Se realizaron subanálisis posteriores 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 40 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con 33 casos en el grupo de control tratado con AAHS o placebo de solución salina.

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

#### Registro de embarazos para GARDASIL

Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de 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 45 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.

Durante los estudios clínicos de fase III pertinentes, se administró GARDASIL o tratamiento de control con AAHS a un total de 1133 mujeres (vacuna N = 582, tratamiento de control con AAHS N = 551).

En total, 27 bebés de las mujeres que recibieron GARDASIL y 13 bebés de las mujeres que recibieron tratamiento de control con AAHS (el 4.6% y el 2.4%, 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 = 7) 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.

### 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 (7.4)*].

## 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 cápside (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 enérgicamente, 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 incluir el desarrollo de respuestas inmunitarias humorales. Los seres humanos desarrollan una respuesta inmunitaria humoral a la vacuna, aunque se desconoce el mecanismo de protección exacto.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, 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.

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

## 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 16 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. Además, los casos de neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3, y de cáncer anal fueron el criterio de valoración de eficacia combinado para evaluar la prevención del cáncer anal causado por el VPH.

La infección anal por VPH, la NIA y el cáncer anal no fueron criterios de valoración en los estudios realizados en poblaciones femeninas. La similitud entre hombres y mujeres respecto de las enfermedades anales asociadas al VPH permite inferir la indicación de la vacuna para la prevención de NIA y cáncer anal en mujeres.

La eficacia se evaluó en seis estudios clínicos aleatorizados de fase II y III, doble ciegos 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 de 16 a 26 años de edad); en el segundo, se evaluaron todos los componentes de GARDASIL (estudio 2, N = 551 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad). En dos estudios de fase III, GARDASIL se evaluó en 5442 (estudio 3) y en 12,157 (estudio 4) niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. En un tercer estudio de fase III (estudio 5), GARDASIL se evaluó en 4055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad, entre los que estaba incluido un grupo de 598 hombres (GARDASIL = 299; placebo = 299) que se autoidentificaron como hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (población de HSH). En un cuarto estudio de fase III (estudio 6), GARDASIL se evaluó en 3817 mujeres de 24 a 45 años de edad. En conjunto, en estos seis estudios se evaluaron a 28,413 personas (20,541 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el inicio del estudio con una media de edad de 20.0 años, 4055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el inicio del estudio con una media de edad de 20.5 años, y 3817 mujeres de 24 a 45 años en el inicio del estudio con una media de edad de 34.3 años). La distribución racial de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad participantes 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 de 16 a 26 años de edad participantes 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 distribución racial de las mujeres de 24 a 45 años de edad participantes en los ensayos clínicos fue la siguiente: 20.6% caucásicas, 43.2% hispanas (de piel morena y clara), 0.2% de otras razas, 4.8% afroamericanas, 31.2% asiáticas y 0.1% indígenas americanas.

La mediana de duración del seguimiento en los estudios 1, 2, 3, 4, 5 y 6 fue de 4.0, 3.0, 3.0, 3.0, 2.3 y 4.0 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, el 67% de las mujeres de 24 a 45 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, el 33% de las mujeres de 24 a 45 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, el 71% de las mujeres de 24 a 45 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.

En personas de 24 a 45 años de edad, el 0.4% había estado expuesto a los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna.

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 o 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.

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

**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	
<b>NIC de grados 2 y 3 o AIS asociados con VPH 16 o VPH 18</b>					
Estudio 1***	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Estudio 2	231	0	230	1	100.0 (-3744.9, 100.0)
Estudio 3	2201	0	2222	36	100.0 (89.2, 100.0)
Estudio 4	5306	2	5262	63	96.9 (88.2, 99.6)
Protocolos combinados†	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
<b>NIC de grados 2 y 3 o AIS asociados con VPH 16</b>					
Protocolos combinados†	7402	2	7205	93	97.9 (92.3, 99.8)
<b>NIC de grados 2 y 3 o AIS asociados con VPH 18</b>					
Protocolos combinados†	7382	0	7316	29	100.0 (86.6, 100.0)
<b>NIV de grados 2 y 3 asociada con VPH 16 o VPH 18</b>					
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)
<b>NIVa de grados 2 y 3 asociada con VPH 16 o VPH 18</b>					
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)
<b>NIC (NIC de grado 1, NIC de grados 2 y 3) o AIS asociados con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18</b>					
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)
<b>Verrugas genitales asociadas con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18</b>					
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)
<b>Verrugas genitales asociadas con VPH 6 y VPH 11</b>					
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 14.

\*\*\* 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 o 18 del VPH) fue el criterio de valoración principal del plan de desarrollo de la vacuna.

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

Control con AAHS = sulfato de 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.

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

#### 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	
<b>Lesiones genitales externas asociadas con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18</b>					
Lesiones genitales externas	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condiloma	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
NIP de grados 1, 2 y 3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

\* La población PPE consistió en 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).

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

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

#### 14.3 Eficacia profiláctica: enfermedades anales causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en la población de HSH

En un estudio secundario del estudio 5, se evaluó la eficacia de GARDASIL contra enfermedades anales (neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal) en una población de 598 HSH. Los análisis de eficacia principales se realizaron en la población de eficacia según el protocolo (PPE) del estudio 5.

GARDASIL resultó eficaz para la reducción de la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1 (condiloma acuminado y lesiones planas no verrugosas), 2 y 3 asociada a los tipos 6, 11, 16 y 18 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 13).

**Cuadro 13**

**Análisis de la eficacia de GARDASIL contra enfermedades anales en la población PPE\* de niños y hombres de 16 a 26 años de edad de la categoría de HSH para los tipos de VPH incluidos en la vacuna**

Criterio de valoración asociado con VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18	GARDASIL		Control con AAHS		Porcentaje de eficacia (IC del 95%)
	N**	Número de casos	N	Número de casos	
NIA de grados 1, 2 y 3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
NIA de grados 2 y 3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
NIA de grado 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100.0 (8.2, 100.0)
Lesiones planas no verrugosas	194	4	208	11	60.4 (-33.5, 90.8)

\* La población PPE consistió en 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).

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

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

*Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 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.

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

En el cuadro 14, 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 14

**Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 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	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	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	Eficacia profiláctica*	8630	16	8680	309	94.8 (91.5, 97.1)
	Positivas 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	Eficacia profiláctica*	8761	10	8792	252	96.0 (92.6, 98.1)
	Positivas 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	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 hasta el día 1 no habían estado expuestas (negativas en el examen de PCR y seronegativas) al tipo de VPH incluido en la vacuna correspondiente al análisis. 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 y que el día 1 eran seropositivas para el VPH o bien se desconocía su estado serológico para al menos un tipo de VPH incluido en la vacuna. El recuento de casos se inició el día 1.

\*\*\* 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.

# 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 o 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 14, no se contemplan enfermedades debidas a tipos de VPH no incluidos en la vacuna.**

Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

*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 displásicas o papilomatosas cervicouterinas, vulvares y vaginales sin considerar la detección de infección por 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 y enfermedades en las que no se detectó la presencia de VPH.

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 15). 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 15**

**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	4735	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.

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

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

*Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades anogenitales relacionadas con los tipos 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 anogenitales 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.

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

En el cuadro 16, 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 del día 1. 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 anogenitales 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 16

**Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades anogenitales 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	54	76.3 (56.0, 88.1)
	Positivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1**	460	14	453	26	..***
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna†	1943	27	1937	80	66.7 (48.0, 79.3)
Condiloma	Eficacia profiláctica*	1775	10	1770	49	80.0 (59.9, 90.9)
	Positivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1**	460	14	453	<25	..***
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna†	1943	24	1937	74	68.1 (48.8, 80.7)
NIP de grados 1, 2 y 3	Eficacia profiláctica*	1775	4	1770	5	20.7 (-268.4, 84.3)
	Positivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1**	460	2	453	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	6	0.3 (-272.8, 73.4)
NIA de grados 1, 2 y 3	Eficacia profiláctica*	259	9	261	39	76.9 (51.4, 90.1)
	Positivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1**	103	29	116	38	..***
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna†	275	38	276	77	50.3 (25.7, 67.2)
NIA de grados 2 y 3	Eficacia profiláctica*	259	7	261	19	62.5 (6.9, 86.7)
	Positivos para VPH 6, VPH 11, VPH 16 o VPH 18 el día 1**	103	11	116	20	..***
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna†	275	18	276	39	54.2 (18.0, 75.3)

\* 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.

\*\* Incluye a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que el día 1 eran seropositivos para el VPH o bien se desconocía su estado serológico para al menos un tipo de VPH incluido en la vacuna. 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.

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

*Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades anogenitales relacionadas con todo tipo de VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de*

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

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 anogenitales displásicas o papilomatosas sin considerar la detección de infección por 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 y enfermedades en las que no se detectó la presencia de VPH.

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 anogenitales (cuadro 17). 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 anogenitales el día 1, y que algunos de ellos durante el seguimiento desarrollen una enfermedad anogenital, 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 17

**Eficacia de GARDASIL en la prevención de enfermedades anogenitales 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	Eficacia profiláctica*	1275	7	1270	37	81.5 (58.0, 93.0)
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	1943	38	1937	92	59.3 (40.0, 72.9)
Condiloma	Eficacia profiláctica*	1275	5	1270	33	85.2 (61.8, 95.5)
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	1943	33	1937	85	61.8 (42.3, 75.3)
NIP de grados 1, 2 y 3	Eficacia profiláctica*	1275	2	1270	4	50.7 (-244.3, 95.5)
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	1943	8	1937	7	-13.9 (-269.0, 63.9)
NIA de grados 1, 2 y 3	Eficacia profiláctica*	129	12	126	28	54.9 (8.4, 79.1)
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	275	74	276	103	25.7 (-1.1, 45.6)
NIA de grados 2 y 3	Eficacia profiláctica*	129	8	126	18	52.5 (-14.8, 82.1)
	Niños y hombres sin importar exposición previa o posterior a los tipos de VPH incluidos o no incluidos en la vacuna**	275	44	276	59	24.3 (-13.8, 50.0)

\* 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.

IC = intervalo de confianza

Control con AAHS = sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

#### 14.6 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.

#### 14.7 Estudios realizados en mujeres de 27 a 45 años de edad

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

En el estudio 6, se evaluó la eficacia en 3253 mujeres de 27 a 45 años de edad a partir de un criterio de valoración combinado que abarcó infección persistente, verrugas genitales, lesiones displásicas de cualquier grado de la vulva y la vagina, NIC de cualquier grado, AIS y cáncer cervicouterino asociados con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH. Estas mujeres se distribuyeron aleatoriamente 1:1 para recibir GARDASIL o el tratamiento de control con AAHS. La eficacia respecto del criterio de valoración combinado se basó principalmente en la prevención de la infección persistente. No se demostró una eficacia estadísticamente significativa para NIC de grados 2 y 3, AIS o cáncer cervicouterino. En análisis post hoc realizados para evaluar el efecto de GARDASIL en relación con cada uno de los componentes del criterio de valoración combinado, los resultados en la población de mujeres que en el inicio del estudio no habían estado expuestas a los tipos de VPH pertinentes fueron los siguientes: prevención de infección persistente asociada con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH [80.5% (IC del 95%: 68.3, 88.6)], prevención de NIC de cualquier grado asociada con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH [85.8% (IC del 95%: 52.4, 97.3)] y prevención de verrugas genitales asociadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH [87.6% (IC del 95%: 7.3, 99.7)].

La eficacia respecto de los criterios de valoración de enfermedad disminuyó en una evaluación de impacto demográfico en la que se incluyó a mujeres que recibieron la vacuna independientemente de la presencia o ausencia de infección por VPH en el inicio del estudio (grupo completo de análisis). En el grupo completo de análisis no se demostró la eficacia respecto de los siguientes criterios de valoración: prevención de NIC de grados 2 y 3, AIS o cáncer cervicouterino asociados con los tipos 16 y 18 del VPH, y prevención de condiloma asociado con los tipos 6 y 11 del VPH. Tampoco se demostró la eficacia contra NIC de grados 2 y 3, AIS o cáncer cervicouterino en la población general sin tener en cuenta el tipo de VPH (grupo completo de análisis: análisis de cualquier tipo).

#### 14.8 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 o 18 del VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 23,951 niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad (GARDASIL N = 12,634; tratamiento de control con AAHS o placebo de solución salina N = 11,317) 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 epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son propias de cada tipo de VPH; por consiguiente, no resulta adecuado hacer comparaciones 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 de 16 a 26 años de edad, el 99.8%, 99.8%, 99.8% y 99.4% 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 los estudios clínicos realizados en mujeres de 27 a 45 años de edad, el 98.2%, 97.9%, 98.6% y 97.1% 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 los estudios clínicos realizados en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, 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 18 y 19). 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 los cuadros 20 y 21, 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 18

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

**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 seropositivas (IC del 95%)	TPG (IC del 95%) mMU†/ml
<b>Anticuerpos contra el VPH 6</b>				
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	9859	3329	99.8 (99.6, 99.9)	545.0 (530.1, 560.4)
Mujeres de 27 a 34 años de edad	667	439	98.4 (96.7, 99.4)	435.6 (393.4, 482.4)
Mujeres de 35 a 45 años de edad	957	644	98.1 (96.8, 99.0)	397.3 (365.2, 432.2)
<b>Anticuerpos contra el VPH 11</b>				
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	9859	3353	99.8 (99.5, 99.9)	748.9 (726.0, 772.6)
Mujeres de 27 a 34 años de edad	667	439	98.2 (96.4, 99.2)	577.9 (523.8, 637.5)
Mujeres de 35 a 45 años de edad	957	644	97.7 (96.2, 98.7)	512.8 (472.9, 556.1)
<b>Anticuerpos contra el VPH 16</b>				
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	9859	3249	99.8 (99.6, 100.0)	2409.2 (2309.0, 2513.8)
Mujeres de 27 a 34 años de edad	667	435	99.3 (98.0, 99.9)	2342.5 (2119.1, 2589.6)
Mujeres de 35 a 45 años de edad	957	657	98.2 (96.8, 99.1)	2129.5 (1962.7, 2310.5)
<b>Anticuerpos contra el VPH 18</b>				
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	9859	3566	99.4 (99.1, 99.7)	475.2 (458.8, 492.1)
Mujeres de 27 a 34 años de edad	667	501	98.0 (96.4, 99.0)	385.8 (347.6, 428.1)
Mujeres de 35 a 45 años de edad	957	722	96.4 (94.8, 97.6)	324.6 (297.6, 354.0)

\* 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

IC = intervalo de confianza

TPG = título promedio geométrico

†mMU = miliunidades Merck

**Cuadro 19****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%)	TPG (IC del 95%) mMU†/ml
<b>Anticuerpos contra el VPH 6</b>				
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	1093	98.9 (98.1, 99.4)	447.8 (418.9, 478.6)
<b>Anticuerpos contra el VPH 11</b>				
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	1093	99.2 (98.4, 99.6)	624.3 (588.4, 662.3)
<b>Anticuerpos contra el VPH 16</b>				
Niños de 9 a 15 años de edad	1072	882	99.8 (99.2, 100.0)	6056.5 (5601.3, 6548.7)
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad	2026	1136	98.8 (97.9, 99.3)	2403.3 (2243.4, 2574.6)
<b>Anticuerpos contra el VPH 18</b>				
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	1175	97.4 (96.3, 98.2)	402.6 (374.6, 432.7)

\* 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

IC = intervalo de confianza

TPG = título promedio geométrico

†mMU = miliunidades Merck

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

**Cuadro 20**  
**Persistencia de títulos promedio geométricos según cLIA para anticuerpos contra el VPH en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad**

Análisis (cLIA)/ Momento	Niñas de 9 a 15 años de edad (N* = 1122)		Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (N* = 9859)		Mujeres de 27 a 34 años de edad (N* = 667)		Mujeres de 35 a 45 años de edad (N* = 957)	
	n**	TPG (IC del 95%) mMU***/ml	n**	TPG (IC del 95%) mMU***/ml	n**	TPG (IC del 95%) mMU***/ml	n**	TPG (IC del 95%) mMU***/ml
<b>Anticuerpos contra el VPH 6</b>								
Mes 7	917	929.2 (874.6, 987.3)	3329	545.0 (530.1, 560.4)	439	435.6 (393.4, 482.4)	644	397.3 (365.2, 432.2)
Mes 24	214	156.1 (135.6, 179.6)	2788	109.1 (105.2, 113.1)	421	70.7 (63.8, 78.5)	628	69.3 (63.7, 75.4)
Mes 36†	356	129.4 (115.6, 144.8)	-	-	399	79.5 (72.0, 87.7)	618	81.1 (75.0, 87.8)
Mes 48‡	-	-	2514	73.8 (70.9, 76.8)	391	58.8 (52.9, 65.3)	616	62.0 (57.0, 67.5)
<b>Anticuerpos contra el VPH 11</b>								
Mes 7	917	1304.6 (1224.7, 1389.7)	3353	748.9 (726.0, 772.6)	439	577.9 (523.8, 637.5)	644	512.8 (472.9, 556.1)
Mes 24	214	218.0 (188.3, 252.4)	2817	137.1 (132.1, 142.3)	421	79.3 (71.5, 87.8)	628	73.4 (67.4, 79.8)
Mes 36†	356	148.0 (131.1, 167.1)	-	-	399	81.8 (74.3, 90.1)	618	77.4 (71.6, 83.6)
Mes 48‡	-	-	2538	89.4 (85.9, 93.1)	391	67.4 (60.9, 74.7)	616	62.7 (57.8, 68.0)
<b>Anticuerpos contra el VPH 16</b>								
Mes 7	915	4918.5 (4556.6, 5309.1)	3249	2409.2 (2309.0, 2513.8)	435	2342.5 (2119.1, 2589.6)	657	2129.5 (1962.7, 2310.5)
Mes 24	211	944.2 (804.4, 1108.3)	2721	442.6 (425.0, 460.9)	416	285.9 (254.4, 321.2)	642	271.4 (247.1, 298.1)
Mes 36†	353	642.2 (562.8, 732.8)	-	-	399	291.5 (262.5, 323.8)	631	276.7 (254.5, 300.8)
Mes 48‡	-	-	2474	326.2 (311.8, 341.3)	394	211.8 (189.5, 236.8)	628	192.8 (176.5, 210.6)
<b>Anticuerpos contra el VPH 18</b>								
Mes 7	922	1042.6 (967.6, 1123.3)	3566	475.2 (458.8, 492.1)	501	385.8 (347.6, 428.1)	722	324.6 (297.6, 354.0)
Mes 24	214	137.7 (114.8, 165.1)	3002	50.8 (48.2, 53.5)	478	31.8 (28.1, 36.0)	705	26.0 (23.5, 28.8)
Mes 36†	357	87.0 (74.8, 101.2)	-	-	453	32.1 (28.5, 36.3)	689	27.0 (24.5, 29.8)
Mes 48‡	-	-	2710	33.2 (31.5, 35.0)	444	25.2 (22.3, 28.5)	688	21.2 (19.2, 23.4)

\* N = número de participantes asignadas 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

† Mes 37 para 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 niñas de 9 a 15 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

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

**Cuadro 21**  
**Persistencia de títulos promedio geométricos según cLIA para anticuerpos contra el VPH en niños y hombres de 9 a 26 años de edad**

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)	
	n**	TPG (IC del 95%) mMU***/ml	n**	TPG (IC del 95%) mMU***/ml
<b>Anticuerpos contra el VPH 6</b>				
Mes 7	884	1037.5 (963.5, 1117.3)	1094	447.2 (418.4, 477.9)
Mes 24	323	134.1 (119.5, 150.5)	907	80.3 (74.9, 86.0)
Mes 36†	342	126.6 (111.9, 143.2)	654	72.4 (68.0, 77.2)
Mes 48‡	-	-	-	-
<b>Anticuerpos contra el VPH 11</b>				
Mes 7	885	1386.8 (1298.5, 1481.0)	1094	624.5 (588.6, 662.5)
Mes 24	324	188.5 (168.4, 211.1)	907	94.6 (88.4, 101.2)
Mes 36†	342	148.8 (131.1, 169.0)	654	80.3 (75.7, 85.2)
Mes 48‡	-	-	-	-
<b>Anticuerpos contra el VPH 16</b>				
Mes 7	882	6056.5 (5601.4, 6548.6)	1137	2401.5 (2241.8, 2572.6)
Mes 24	322	938.2 (825.0, 1067.0)	938	347.7 (322.5, 374.9)
Mes 36†	341	708.8 (613.9, 818.3)	672	306.7 (287.5, 327.1)
Mes 48‡	-	-	-	-
<b>Anticuerpos contra el VPH 18</b>				
Mes 7	887	1357.4 (1249.4, 1474.7)	1176	402.6 (374.6, 432.6)
Mes 24	324	131.9 (112.1, 155.3)	967	38.7 (35.2, 42.5)
Mes 36†	343	113.0 (94.7, 135.0)	690	33.4 (30.9, 36.1)
Mes 48‡	-	-	-	-

\* 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

† Mes 36 para niños y hombres de 16 a 26 años de edad; mes 37 para niños de 9 a 15 años de edad.

‡ 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 18 y 19, 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  $\pm 1$  mes para la dosis 2 (es decir, del mes 1 al mes 3 en el régimen de vacunación) y una flexibilidad de  $\pm 2$  meses para la dosis 3 (es decir, del mes 4 al mes 8 en el régimen de vacunación) no afectan las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

#### *Duración de la respuesta inmunitaria a GARDASIL*

No se ha establecido la duración de la inmunidad después de un programa completo de inmunización con GARDASIL. 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.

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

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

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la administración simultánea de GARDASIL y RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] (en la misma visita, en lugares de inyección distintos) mediante un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que participaron 1871 mujeres de 16 a 24 años de edad en el inicio del estudio. La distribución racial de las niñas y mujeres participantes en el ensayo clínico fue la siguiente: 61.6% caucásicas, 1.6% hispanas (de piel morena y clara), 23.8% de otras razas, 11.9% afroamericanas, 0.8% asiáticas y 0.3% indígenas americanas.

Las participantes recibieron GARDASIL y RECOMBIVAX HB (n = 466), GARDASIL y placebo equivalente a RECOMBIVAX HB (n = 468), RECOMBIVAX HB y placebo equivalente a GARDASIL (n = 467) o placebo equivalente a RECOMBIVAX y placebo equivalente a GARDASIL (n = 470) en el día 1, el mes 2 y el mes 6. Se evaluó la inmunogenicidad de todas las vacunas un mes después de completar las series de vacunación.

La administración concomitante de GARDASIL y RECOMBIVAX HB [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] no interfirió con la respuesta inmunitaria a ninguno de los antígenos de la vacuna cuando GARDASIL se administró en forma simultánea con RECOMBIVAX HB. Tampoco se registraron respuestas inmunitarias distintas con la administración de las vacunas por separado.

#### 14.10 Estudios con Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelular antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)]

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la administración simultánea de GARDASIL y Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelular antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)] (en la misma visita, en lugares de inyección distintos) mediante un estudio aleatorizado y controlado, con etiqueta descubierta, en el que participaron 1040 niños y niñas de 11a 17 años de edad en el inicio del estudio. La distribución racial de la población de estudio fue la siguiente: 77.7% caucásicos, 6.8% hispanos (de piel morena y clara), 1.4% de origen étnico diverso, 12.3% afroamericanos, 1.2% asiáticos, 0.2% indios y 0.4% indígenas americanos.

A un grupo se le administró GARDASIL en una extremidad y, en forma simultánea, Menactra y Adacel en inyecciones separadas en la otra extremidad el día 1 (n = 517). Al segundo grupo se le administró la primera dosis de GARDASIL el día 1 en una extremidad, y Menactra y Adacel en inyecciones separadas en la otra extremidad el mes 1 (n = 523). Los participantes de ambos grupos de vacunación recibieron la segunda dosis de GARDASIL el mes 2 y la tercera dosis, el mes 6. Se evaluó la inmunogenicidad de todas las vacunas un mes después de completar las series de vacunación (1 dosis de Menactra y Adacel, y 3 dosis de GARDASIL).

La administración concomitante de GARDASIL y Menactra [vacuna polisacárida antimeningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) combinada con anatoxina diftérica] y Adacel [vacuna acelular antipertussis con toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (DTPa)] no interfirió con la respuesta inmunitaria a ninguno de los antígenos de la vacuna cuando GARDASIL se administró en forma simultánea con Menactra y Adacel. Tampoco se registraron respuestas inmunitarias distintas con la administración de las vacunas por separado.

#### 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 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 temperaturas de 25 °C (77 °F) o menos], durante un tiempo máximo de 72 horas.


#### 17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

[Consulte el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA].

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.
- Las personas vacunadas con GARDASIL no deben dejar de hacerse exámenes periódicos para la detección del cáncer anal si recibieron esa recomendación del proveedor de atención médica.
- 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 vacunación, a menos que exista alguna contraindicación.
- Informar sobre cualquier reacción adversa al proveedor de atención médica.

Elaborado y distribuido por: Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de

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

Impreso en EE.UU.  
SP9883616

<sup>1</sup> Marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de **Merck & Co., Inc.**  
Copyright © 2006, 2009, 2010, 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de **Merck & Co., Inc.**  
Todos los derechos reservados