

I. Denominación distintiva

GARDASIL®

II. Denominación genérica

Vacuna Recombinante Tetravalente contra el Virus del Papiloma Humano (tipos 6, 11, 16, 18).

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica: Suspensión

Formulación:

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Vacuna tetravalente de partículas parecidas a virus contra el virus del papiloma humano de los siguientes tipos:

Proteína L1 Tipo 6	20 µg
Proteína L1 Tipo 11	40 µg
Proteína L1 Tipo 16	40 µg
Proteína L1 Tipo 18	20 µg
Vehículo cbp	0.5 mL

GARDASIL es una vacuna recombinante tetravalente que protege en contra del virus del papiloma humano (VPH).

GARDASIL es un preparado estéril para administración intramuscular.

La vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (vacuna recombinante contra el VPH) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de las partículas parecidas a virus (PPV) altamente purificadas, compuestas de la proteína recombinante de la cápside mayor (proteína L1) del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones por separado en levadura recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (cepa 1895) y se auto-ensamblan para formar las partículas parecidas a virus. Las partículas parecidas a virus de cada tipo se purifican y se adsorben en el adyuvante de aluminio (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna recombinante tetravalente contra el VPH se prepara combinando las partículas parecidas a virus adsorbidas de cada tipo de VPH, la formulación del adyuvante de aluminio y un amortiguador.

IV. Indicaciones Terapéuticas

GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención del cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal; de las lesiones precancerosas o displásicas; de las verrugas genitales; y de la infección causados por el virus del papiloma humano (VPH).

GARDASIL está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal causados por el VPH tipos 16 y 18
- Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por el VPH tipos 6 y 11

Y para las infecciones y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, y 18:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervicouterino *in situ* (AIS, por sus siglas en inglés)
- 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
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3

GARDASIL también proporciona protección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad en contra de la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58.

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

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16 y 18
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

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

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

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Mecanismo de acción

GARDASIL contiene partículas parecidas a virus (PPV) de L1, las cuales son proteínas que semejan los viriones naturales. Dado que las partículas parecidas a virus no contienen ADN viral, no pueden infectar a las células ni reproducirse.

En los estudios preclínicos, la inducción de anticuerpos contra el papilomavirus con las vacunas de PPV de L1 confirió protección contra la infección. La administración del suero de los animales vacunados a

animales no vacunados logró transferir la protección contra el VPH a los segundos. Estos datos sugieren que la eficacia de las vacunas de PPV de L1 está mediada por la aparición de una respuesta inmune humoral.

Carga de la enfermedad

En todo el mundo, cada año se diagnostican más de 490,000 casos de cáncer cervicouterino. La prevención del cáncer cervicouterino se centra en el tamizaje repetido (a saber, frotis de Papanicolaou, pruebas de virus del papiloma humano o ambas) y la intervención temprana. Tal estrategia ha reducido las tasas de cáncer aproximadamente 75% en el mundo desarrollado, pero ha desviado la carga, pasando del manejo del cáncer cervicouterino a la detección y el tratamiento de un gran número de lesiones premalignas.

El cáncer cervicouterino es causado por una infección por el virus del papiloma humano (VPH). Es necesaria la infección por VPH para que aparezcan el cáncer cervicouterino de células escamosas (y su lesión precursora, la neoplasia intraepitelial cervical o NIC de grados 1 y 2/3) y el adenocarcinoma cervicouterino (y su lesión precursora, el adenocarcinoma *in situ* [AIS]). El VPH también causa un subgrupo de cánceres vulvares y vaginales, así como sus lesiones precursoras, la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) y la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa).

La infección por el VPH es muy común. La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen sin secuelas, pero algunas avanzan hasta desembocar en cáncer cervicouterino y/u otras enfermedades relacionadas con VPH. A falta de vacunación, más de 50% de los individuos sexualmente activos se infectarán con el VPH a lo largo de la vida. Los hombres juegan un importante papel en la transmisión de VPH a sus parejas sexuales. Varios estudios prospectivos han demostrado un alto nivel de concordancia de VPH entre parejas que recientemente fueron infectadas, indicando transmisión de VPH entre parejas (hombre a mujer, y mujer a hombre). Los datos consistentemente soportan la naturaleza de la transmisión sexual de VPH y el papel del hombre para infectar a las mujeres, quienes subsecuentemente pueden desarrollar cáncer anogenital y verrugas relacionadas con VPH. Con base en estas líneas de evidencia es de esperar que la disminución de riesgo de VPH en los hombres a través de la vacunación debe disminuir el riesgo de infección de sus parejas sexuales, proporcionando un beneficio adicional en la salud pública.

La infección por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 puede ocasionar resultados anormales en la citología de Papanicolaou y lesiones displásicas de bajo grado (NIC 1, NIV 1 y NIVa 1). Las lesiones por el VPH de los tipos 6 y 11 tienen pocas probabilidades de progresar hasta el cáncer, pero son clínicamente indistinguibles de las lesiones premalignas causadas por el VPH de los tipos 16 y 18.

La infección por el VPH de los tipos 6 y 11 también causa verrugas genitales (condilomas acuminados), que son excrescencias que aparecen en la mucosa cervicovaginal, vulvar, perianal e intra anal y en los genitales externos, que rara vez progresan hasta el cáncer. Se ha calculado que el riesgo de por vida de contraer verrugas genitales es superior al 10%. La incidencia de estas lesiones por lo general es comparable entre hombres y mujeres.

El VPH de los tipos 6 y 11 también causa la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), una enfermedad de los lactantes y los adultos. La PRR se caracteriza por la aparición repetida de verrugas en las vías

respiratorias. En Estados Unidos, cada año se diagnostican 5,900 casos. El tratamiento requiere intervenciones quirúrgicas repetidas.

La infección por VPH se asocia fuertemente con cáncer anal. La gran mayoría de cánceres anales son carcinoma de células escamosas (CCE). Los CCE anales son positivos para VPH en el 80% a 90% de los casos en hombres y mujeres. El VPH tipo 16 (73%) y el VPH 18 (5%) son los tipos más comunes asociados. Aproximadamente 100,000 nuevos casos de cáncer anal se estima que ocurren anualmente alrededor del mundo y la tasa de casos de cáncer anal va en aumento. No existen pruebas de rutina de búsqueda de este tipo de cáncer en la población sana.

EL VPH es aceptado como una causa de cáncer de cabeza y cuello, y los datos recientes han demostrado un incremento en la proporción de cáncer de cabeza y cuello, comparado con las décadas pasadas. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con VPH ocurren en la orofaringe, específicamente en el área tonsilar del Anillo de Waldeyer. De los cánceres orofaríngeos, 60-70% son causados por VPH, y de estos, aproximadamente 90% se asocia con el VPH 16. De manera global, aproximadamente 2/3 de estos casos ocurren en hombres. La infección oral y la seropositividad por VPH 16 se han asociado con un riesgo significativamente elevado para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello.

GARDASIL es una vacuna recombinante con proteínas L1 parecidas a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Los tipos 16 y 18 causan aproximadamente:

- 70% de los casos de cáncer cervicouterino, adenocarcinoma *in situ*, y NIC 3;
- 50% de los casos de NIC 2.
- 70% de los casos de cáncer vulvar y vaginal, casos de NIV 2/3, y NIVa relacionados con VPH;
- 90% de los casos de cáncer anal relacionado a VPH
- 70% de los casos de NIA 2/3 relacionados con VPH; y 60% de los casos de cáncer de pene relacionados con VPH.

Los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 causan aproximadamente:

- 35 a 50% de los casos de NIC 1, NIV 1 y NIVa.

Los tipos de VPH 6 y 11 causan aproximadamente:

- 90% de los casos de verrugas genitales y PRR; y
- 9 a 12% de los casos de NIC 1.

El tipo de VPH 16 causa aproximadamente:

- 90% de cáncer de células escamosas orofaríngeo.

Los efectos de GARDASIL también han sido estudiados en el VPH tipos 31, 33, 52, 56, 58 y 59.

Estos tipos causan aproximadamente:

- 11.6% de los casos de cáncer cervicouterino;
- 32.2% de los casos de NIC 1
- 39.3% de los casos de NIC 2; y
- 24.3% de los casos de NIC y AIS.

Estudios clínicos

En las participantes femeninas la NIC 2/3 y el AIS son los precursores inmediatos del carcinoma de células escamosas invasivo y del adenocarcinoma cervicouterino invasivo, respectivamente. Se ha demostrado que su detección y extirpación previenen el cáncer invasivo (prevención secundaria); así pues, su prevención primaria mediante la vacunación también prevendrá el cáncer invasivo.

No puede emplearse el cáncer cervicouterino invasivo como un punto final en los estudios de eficacia de las vacunas contra el VPH, debido a la importancia de emplear medidas de prevención secundaria. Así pues, los precursores inmediatos, tales como la NIC 2 (displasia cervicouterina de grado moderado), la NIC 3 (displasia cervicouterina de grado alto, que incluye el carcinoma *in situ*), y el AIS son los puntos finales más apropiados para demostrar la prevención del cáncer cervicouterino mediante las vacunas contra el VPH.

La NIC 3 y el AIS se clasifican como cánceres cervicouterinos de grado 0, según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) y la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) de grados 2 y 3 son, respectivamente, las precursoras de los cánceres vulvares y vaginales relacionados con el VPH.

En los hombres, arriba del 84% de la neoplasia 1 (bajo grado) intraepitelial peniana/perineal/perianal (NIP) y cerca del 90% de NIP 3 (alto grado) han sido asociadas con VPH. El VPH 16 es el tipo más común detectado. La eritroplasia de Queyrat (EQ), la enfermedad de Bowen (EB), y la papulosis bowenoide (PB) son presentaciones clínicas de NIP de alto grado. Tanto como un 33% de EB y EQ han sido asociadas con cáncer invasivo. La PB raramente progresa a malignidad.

La eficacia de GARDASIL se evaluó en 6 estudios clínicos de Fase II y III, doble ciegos, con distribución al azar, controlados con placebo. El primer estudio de Fase II evaluó el componente de VPH 16 de GARDASIL (Protocolo 005, N = 2,391 niñas y mujeres), y el segundo evaluó todos los componentes de GARDASIL (Protocolo 007, N = 551 niñas y mujeres). Tres estudios de Fase III, denominados FUTURE (siglas en inglés de Mujeres Unidas para Reducir Unilateralmente las Enfermedades Ecto- y Endocervicales), evaluaron GARDASIL en 5,442 (FUTURE I), 12,157 (FUTURE II), y 3,817 (FUTURE III) niñas y mujeres. Un cuarto estudio Fase III, el Protocolo 020, evaluó GARDASIL en 4,055 niños y hombres, incluyendo un subgrupo de 598 (GARDASIL = 299; placebo = 299) hombres que se auto-identificaron como hombres que tenían sexo con hombres (población HSH). En conjunto, dichos estudios evaluaron a 24,358 niñas y mujeres que tenían entre 16 a 45 años de edad y 4,055 niños y hombres de 16 a 26 años al ingreso. La mediana de duración del seguimiento fue de 4.0, 3.0, 3.0, 3.0, 4.0, y 2.9 años para los estudios base Protocolo 005, Protocolo 007, FUTURE I, FUTURE II, FUTURE III, y Protocolo 20, respectivamente. Los participantes recibieron la vacuna o placebo el día de su ingreso y 2 y 6 meses después. Se analizó la eficacia por separado en cada estudio y en todos los estudios conducidos en niñas y mujeres combinados.

Los estudios no tuvieron una fase de escrutinio. Así pues, en los estudios se incluyó a personas que habían estado expuestas a alguno de los tipos del VPH de la vacuna antes del ingreso. En términos generales, 73% de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y 67% de las mujeres de de 24 a 45 años de edad nunca habían estado expuestas a ninguno de los 4 tipos de VPH de la vacuna al ingreso. De manera global, el 83% de los niños y hombres de 16 a 26 años nunca había estado expuesto a ninguno de los 4 tipos de VPH de la vacuna al ingreso. Los participantes que no tuvieron exposición previa continuaron en riesgo de contraer infecciones y enfermedades causadas por los cuatro tipos de VPH presentes en la vacuna. De las mujeres de 24 a 45 años de edad, sólo el 0.4% habían estado expuestas a los 4 tipos de VPH presentes en la vacuna. De los niños y hombres de 16 a 26 años de edad, sólo 0.2% habían estado expuestos a los cuatro tipos de VPH presentes en la vacuna.

Eficacia Profiláctica – VPH tipos 6, 11, 16 y 18 en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

GARDASIL fue sumamente eficaz para reducir la incidencia de cánceres cervicouterino, vulvar y vaginal; neoplasia intraepitelial cervical (de cualquier grado); de adenocarcinoma *in situ*; de cáncer cervicouterino no invasivo (NIC 3 y AIS); y de lesiones genitales externas, incluidos los condilomas acuminados, NIV (cualquier grado) y NICa (de cualquier grado) causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Con base en un análisis preespecificado de las lesiones evidentes a partir de 30 días después de la primera dosis, se demostró que la vacuna ya era eficaz durante el curso del esquema de vacunación de tres dosis.

Los análisis primarios de eficacia, con relación al VPH tipos 6, 11, 16 y 18, se realizaron en la población de eficacia con apego al protocolo (PPE por las siglas en inglés para *per-protocol efficacy*), conformada por participantes que recibieron las 3 dosis de vacuna en el curso de 1 año después del ingreso, no presentaron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio y no habían estado expuestos (eran inmunológicamente "vírgenes") al tipo o tipos relevantes de VPH antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis (mes 7). La eficacia se midió a partir de la consulta del 7° mes.

La eficacia de GARDASIL en contra de la NIC 2/3 o AIS relacionadas con el VPH 16 ó 18 fue de 98.2% (IC de 95%: 93.5%, 99.8%) al combinar los protocolos. Los análisis de cada uno de los protocolos demostraron los siguientes resultados: 100% (IC de 95%: 65.1%, 100.0%) en el Protocolo 005, 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en el Protocolo 007, 100% (IC de 95%: 89.2%, 100.0%) en FUTURE I y 96.9% (IC de 95%: 88.2%, 99.6%) en FUTURE II. Se presentaron dos casos de NIC 3 que ocurrieron en el grupo que recibió GARDASIL. En el primer caso se detectaron el VPH 16 y el VPH 52. Este paciente estaba infectado de manera crónica con el VPH 52 (infección en el Día 1, y meses 32.5 y 33.6) en 8 de 11 especímenes, incluyendo tejido que fue extirpado durante una escisión electroquirúrgica con asa (EEA). Se encontró VPH 16 en 1 de 11 especímenes en el Mes 32.5. El VPH 16 no fue detectado en el tejido que fue extirpado durante la EEA. En el segundo caso, se detectaron VPH 16, VPH 51, y VPH 56. Este paciente estaba infectado con VPH 51 (infección detectada por PCR en el día 1) en 2 de 9 especímenes. Se detectó VPH 56 (en tejido extirpado durante una EEA) en 3 de 9 especímenes en el Mes 52. Se detectó VPH 16 en 1 de 9 especímenes en una biopsia en el mes 51. Dado que estos casos ocurrieron en el contexto de una infección mixta, con el tipo dominante no presente en la vacuna de VPH, parece ser que el tipo relacionado con la vacuna de VPH no fue el VPH causante. Con base en esta evaluación, puede deducirse que la eficacia de la vacuna contra la NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16/18 fue de 100%.

La eficacia de GARDASIL contra NIC 2/3 o AIS relacionada con el VPH 16 fue de 97.9% (IC de 95%: 92.3%, 99.8%) al combinar los protocolos. La eficacia de GARDASIL contra NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 18 fue de 100% (IC de 95%: 86.6%, 100%) al combinar los protocolos.

La eficacia de GARDASIL contra la NIV 2/3 relacionada con el VPH 16 ó 18 fue de 100% (IC de 95%: 55.5%, 100.0%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%:14.4%, 100.0%) en FUTURE I y 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra la NIVa 2/3 relacionada con el VPH 16 ó 18 fue de 100% (IC de 95%: 49.5%, 100.0%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%:<0.0%, 100.0%) en FUTURE I y 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra la NIC (NIC 1, NIC 2/3) o AIS relacionados con el VPH 6, 11, 16 ó 18 fue de 96.0% (IC de 95%: 92.3%, 98.2%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%:<0.0%, 100.0%) en el Protocolo 007, 100% (IC de 95%: 95.1%, 100.0%) en FUTURE I y 93.8% (IC de 95%: 88.0%, 97.2%) en FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra las lesiones genitales (verrugas genitales, NIV, NIVa, cáncer vulvar y cáncer vaginal) relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue de 99.1% (IC de 95%: 96.8%, 99.9%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%:<0.0%, 100.0%) en el Protocolo 007, 100% (IC de 95%: 94.9%, 100.0%) en FUTURE I y 98.7% (IC de 95%: 95.2%, 99.8%) en FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6 y 11 fue de 99.0% (IC de 95%: 96.2%, 99.9%) al combinar los protocolos.

En el estudio de extensión a largo plazo FUTURE II, para mujeres de 16 a 26 años de edad en la población PPE vacunada con GARDASIL en el estudio de base y seguidas en la extensión, no se observaron casos de enfermedad por VPH de los tipos 6/11/16/18 relacionados con NIC de cualquier grado aproximadamente por 8 años. En este estudio, se demostró una protección estadísticamente significativa durante aproximadamente 6 años. En este estudio de extensión, las mujeres serán seguidas hasta por 14 años.

Análisis Complementario de Eficacia para los Puntos Finales de Cáncer en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

En un análisis complementario, la eficacia de GARDASIL fue evaluada contra el cáncer cervicouterino (NIC 2/3 y AIS) Etapa 0 de acuerdo con la FIGO relacionado con el VPH 16/18 y para los precursores inmediatos del cáncer vulvar y vaginal (NIV 2/3 o NIVa 2/3 en la población PPE y en una población modificada por intención de tratar-2 (PMIT-2). La PMIT-2 consistió en pacientes que no habían sido expuestas al tipo o tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, que recibieron por lo menos una dosis de la vacuna o placebo, y que tuvieron por lo menos una visita de seguimiento después del Día 30. La población PMIT-2 fue diferente a la población PPE en que la primera incluye individuos con

violaciones importantes al protocolo y que se infectaron con un tipo incluido en la vacuna durante el periodo de vacunación. La eficacia se midió comenzando 30 días Postdosis 1 para la población PMIT-2.

La eficacia de GARDASIL contra enfermedad relacionada con el VPH 16/18 fue de 96.9% (IC de 95%: 88.4%, 99.6%), 100% (IC de 95%: 30.6%, 100.0%), y 100% (IC de 95%: 78.6%, 100.0%) para NIC 3, AIS, y NIV 2/3 o NIVa 2/3, respectivamente, en la población PPE. La eficacia de GARDASIL en contra de enfermedad relacionada con el VPH 16/18 fue de 96.7% (IC de 95%: 90.2%, 99.3%), 100% (IC de 95%: 60.0%, 100.0%), y 97.0% (IC de 95%: 82.4%, 99.9%) para NIC 3, AIS, y NIV 2/3 o NIVa 2/3, respectivamente, en la PMIT-2.

La eficacia profiláctica en contra de la infección persistente general o enfermedad en una fase de extensión del Protocolo 007, que incluyó datos desde el Mes 60, fue de 95.8% (IC de 95%: 83.8%, 99.5%). En el grupo que recibió GARDASIL, no se observaron casos a pesar de la inmunidad decreciente.

GARDASIL fue igualmente eficaz contra las enfermedades por el VPH causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18.

Eficacia en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad con Infección Actual o Previa con el VPH Tipos 6, 11, 16 y 18

Las mujeres que ya estaban infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación fueron protegidas de la enfermedad clínica causada por los tipos de VPH remanentes.

Las mujeres con evidencia de una infección previa que se había resuelto al comienzo de la vacunación, fueron protegidas de una readquisición o recurrencia de la infección que las llevara a enfermedad clínica.

Las mujeres que recibieron GARDASIL, pero que tenían infección en curso por el VPH al momento de la vacunación, tuvieron un 21.6% (IC de 95%: <0.0%, 42.1%) menos incidencia de NIC (NIC 1 o NIC 2/3) o AIS como resultado de esta infección al compararse con placebo. La infección en curso se definió como una infección de un tipo de VPH contenido en la vacuna al momento de la inclusión, pero sin evidencia de respuesta inmune a la misma.

Eficacia Profiláctica en una Población Generalmente No Expuesta al VPH y la Población General del Estudio – VPH tipos 31, 33, 45, 52, 56, 58 y 59 en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

La eficacia en protección cruzada de GARDASIL fue evaluada en las bases de datos combinadas de los estudios FUTURE I y FUTURE II (N=17,599). El punto final primario de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 31 y 45. El punto final secundario de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) y AIS relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Los análisis también se realizaron para evaluar la eficacia con relación a la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS causados por tipos de VPH de manera individual, no incluidos en la vacuna. En participantes que nunca habían sido expuestos a los tipos de VPH relevantes de la vacuna en el Día 1 (PMIT-2, n=16,895 para el punto final compuesto de 31/45 y n = 16,969 para el punto final compuesto de 31/33/45/52/58), se observó una tendencia hacia la reducción de la incidencia de NIC grados 1, 2, 3) o AIS relacionada con VPH 31, y 45 y VPH 31,33, 45, 52, y 58. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2,

3) o AIS relacionados con VPH 31 y 45 en 37.3% (IC de 95%: 17.0%, 52.8%), comparado con placebo. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en 26.4% (IC de 95%: 12.9%, 37.8%), comparado con placebo. La eficacia fue impulsada por reducciones en los puntos finales relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58. No hubo una evidencia clara de eficacia para el VPH 45. En un análisis *post hoc*, la administración profiláctica de GARDASIL también redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 56 y 59, comparado con placebo en esta población.

Análisis *post hoc* posteriores consideraron la eficacia en 2 poblaciones clínicamente relevantes: (1) una población nunca antes expuesta al VPH (con resultado negativo a 14 tipos comunes de VPH y que tuvo una prueba de Papanicolaou con resultado negativo para LICE [lesiones intraepiteliales de células escamosas] en el Día 1), la cual asemejaba una población de participantes sin experiencia sexual previa más participantes poco después de su debut sexual; y (2) la población general del estudio de participantes sin importar su estado de VPH inicial, algunas de ellas con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación. La administración de GARDASIL a participantes sin exposición previa al VPH redujo las incidencias de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58, de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 56 y de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 59. También se observaron reducciones en las tasas de estas enfermedades en la población general del estudio (la cual incluyó participantes sin exposición previa al VPH y participantes infectadas con el VPH).

En la población sin exposición previa al VPH (n=9,296), GARDASIL redujo la incidencia de NIC (cualquier grado) o AIS en 43.6% (IC de 95%: 12.9%, 64.1%) para el VPH tipos 31/45; 29.2% (IC de 95%: 8.3%, 45.5%) para el VPH tipos 31/33/45/52/58; 33.8% (IC de 95%: 13.4%, 49.6%) para el VPH tipos 31/33/52/58; 27.6% (IC de 95%: <0.0%, 49.3%) para el VPH tipo 56; y 22.3% (IC de 95%:<0.0%, 58.9%) para el VPH tipo 59.

En la población general del estudio (n = 17,151), GARDASIL redujo la incidencia de NIC (cualquier grado) o AIS en 23.2% (IC de 95%: 5.6%, 37.7%) para el VPH tipos 31/45; 19.6% (IC de 95%: 8.2%, 29.6%) para el VPH tipos 31/33/45/52/58; 21.2% (IC de 95%: 9.6%, 31.3%) para el VPH tipos 31/33/52/58; 16.8% (IC de 95%: <0.0%, 32.8%) para el VPH tipo 56; y 39.2% (IC de 95%: 8.1%, 60.3%) para el VPH tipo 59.

Los análisis de eficacia cruzada demostraron que la administración profiláctica de GARDASIL a los participantes reduce el riesgo de adquirir NIC 1, NIC 2/3 y AIS causadas por los tipos de VPH 31, 33, 52, 56, 58 y 59.

Protección en Contra de la Carga Global de Enfermedad Cervical, Vulvar y Vaginal por HPV en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad.

El impacto de GARDASIL en contra del riesgo global de enfermedad cervical, vulvar y vaginal causado por el VPH (p. ej., enfermedad causada por cualquier tipo de VPH) fue evaluado en un análisis pre-especificado en 17,599 participantes incluidas en FUTURE I y FUTURE II. Entre estas participantes que no tuvieron exposición previa por lo menos a uno de 14 tipos comunes de VPH y/o tuvieron una prueba de Papanicolaou negativa para LICE [lesión intraepitelial de células escamosas] en el Día 1 (población PMIT-2), la administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC 2/3 o AIS causados por tipos de VPH contenidos o no en la vacuna en 33.8% (IC de 95%: 20.7%, 44.8%).

Se realizaron análisis posteriores de eficacia en 2 poblaciones clínicas relevantes: (1) una población nunca antes expuesta al VPH (con resultado negativo a 14 tipos comunes de VPH y que tuvieron una prueba de Papanicolaou con resultado negativo para LICE [lesiones intraepiteliales de células escamosas] en el Día 1), la cual asemejaba una población de participantes sin experiencia sexual previa más participantes poco después de su debut sexual; y (2) la población general del estudio de participantes sin importar su estado de VPH inicial, algunas de ellas con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación.

Entre las participantes sin exposición previa al VPH y entre la población general del estudio (incluyendo participantes con infección por VPH al comienzo de la vacunación), GARDASIL redujo la incidencia global de NIC 2/3 o AIS; de NIV 2/3 o NIVa 2/3; o NIC (de cualquier grado) o AIS; y de verrugas genitales. Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en las lesiones causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Entre los participantes sin exposición previa y la población general del estudio, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de NIC 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo de VPH) fue más aparente conforme transcurrió el tiempo. Lo anterior debido a que GARDASIL no tiene un impacto sobre la evolución de las infecciones que estén presentes al comienzo de la vacunación. Dichas participantes infectadas pueden tener NIC 2/3 o AIS al comienzo de la vacunación y algunas desarrollarán NIC 2/3 o AIS durante el seguimiento. GARDASIL reduce la incidencia de NIC 2/3 o AIS causadas por infecciones por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 y 59 que ocurran después del comienzo de la vacunación.

GARDASIL no ha demostrado proteger contra enfermedades causadas por cada tipo de VPH, y no tratará la enfermedad preexistente. La eficacia global de GARDASIL variará con la prevalencia inicial de la infección y enfermedad por VPH, la incidencia de infecciones en contra de las cuales GARDASIL ha demostrado protección, y en aquellas infecciones contra las cuales GARDASIL no ha demostrado proteger.

Impacto en las Tasas de Anormalidades de la Prueba de Papanicolaou y en Procedimientos Cervicales, Vulvares y Vaginales en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

El impacto de GARDASIL en las tasas de pruebas anormales de Papanicolaou y procedimientos cervicales (biopsia colposcópica, terapia definitiva) independientemente de los tipos de VPH causantes fue evaluada en 18,150 participantes incluidas en el Protocolo 007, FUTURE I y FUTURE II. El impacto de GARDASIL en las tasas de procedimientos de extirpación quirúrgica genital para tratar lesiones causadas por cualquier tipo de VPH fue evaluado en 5,452 participantes incluidas en FUTURE I. Se consideraron dos poblaciones: (1) una población sin exposición previa al VPH (con resultado negativo a 14 tipos comunes de VPH y que tuvieron una prueba de Papanicolaou que fue negativa a LICE [lesión intraepitelial de células escamosas] en el Día 1), la cual asemejaba una población de participantes sin experiencia sexual previa más participantes poco después de su debut sexual; y (2) la población general del estudio de participantes sin importar su estado de VPH inicial, algunas de ellas con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación.

En ambas poblaciones, GARDASIL redujo las proporciones de participantes que experimentaron una anomalía en la prueba de Papanicolaou sugerente de NIC, una biopsia colposcópica, un procedimiento de tratamiento cervicouterino definitivo (escisión electroquirúrgica con asa o conización por criocirugía), una biopsia vulvar o vaginal, o un procedimiento de extirpación definitivo en la vagina o vulva.

Además, la administración de GARDASIL a una población de participantes de 16 a 26 años de edad, generalmente vírgenes a VPH, redujo la incidencia de anomalías en la prueba de Papanicolaou (ASC-US [células escamosas atípicas de significado indeterminado] HR positivas, LICE de bajo grado, o peores) relacionadas con VPH 16 y 18 en 92.4% (IC de 95%: 83.7%, 97.0%) y 96.9% (IC de 95%: 81.6%, 99.9%) en el estudio FUTURE I.

Eficacia Profiláctica - VPH tipos 6, 11, 16, y 18 - en Mujeres de 24 a 45 Años de Edad

No ha sido definido un nivel mínimo de anticuerpos anti-VPH que proporcione protección contra VPH. Asimismo, las respuestas inmunes a las vacunas en personas mayores de edad son comúnmente más bajas comparadas con las de personas más jóvenes. Por lo tanto, para confirmar la utilidad de GARDASIL para prevenir cánceres cervical, vulvar, y vaginal y enfermedades relacionadas causadas por los tipos objetivo de la vacuna en participantes de hasta 45 años de edad, se realizó un estudio de eficacia (FUTURE III).

GARDASIL fue muy eficaz para reducir la incidencia de infección persistente; NIC (cualquier grado); lesiones genitales externas (LGE) causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16, y 18. GARDASIL fue también muy eficaz para reducir la incidencia de prueba diagnóstica de Papanicolaou relacionada con VPH 16/18 de ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) positivas para VPH de alto riesgo. Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de VPH 6, 11, 16, y 18, fueron conducidos en la población PPE. La eficacia fue medida iniciando después de la visita del Mes 7.

La eficacia de GARDASIL contra la infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18, NIC (cualquier grado) o LGE fue de 88.7% (IC de 95%: 78.1%, 94.8%).

La eficacia de GARDASIL contra la infección persistente relacionada con VPH 16 ó 18e, NIC (cualquier grado), o LGE fue de 84.7% (IC de 95%: 67.5%, 93.7%).

Hubo 1 caso de NIC 2 (VPH 16 y VPH 51 identificados) en el grupo de PPE. El caso NIC 2 fue positivo para VPH tipos 16 y 51 en una biopsia en el Mes 18. Los 9 casos remanentes en el grupo PPE fueron puntos finales de infección persistente.

La eficacia de GARDASIL contra infección persistente relacionada con VPH 6-, u 11-, NIC (cualquier grado) o LGE fue de 94.8% (IC de 95%: 79.9%, 99.4%).

La eficacia de GARDASIL contra un diagnóstico por Papanicolaou de ASC-US positivas relacionadas con VPH 16/18, para VPH de alto riesgo fue de 96.3% (IC de 95%: 77.7%, 99.9%).

Con base en de estos hallazgos de eficacia, puede deducirse la eficacia de GARDASIL con respecto a la prevención de cáncer cervical, vulvar, y vaginal y enfermedades relacionadas, en participantes de hasta e incluyendo 45 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo FUTURE III, para mujeres de 24 a 45 años de edad, la población PPE vacunada con GARDASIL en el estudio base y seguidas en la extensión, no se observaron casos de enfermedad por VPH (NIC de cualquier grado ni verrugas genitales relacionadas con VPH de los tipos

6/11/16/18) en aproximadamente 6 años. En este estudio de extensión, las mujeres estarán en seguimiento por 10 años.

Eficacia Profiláctica – VPH Tipos 6, 11, 16, y 18 en Niños y Hombres de 16 a 26 Años de Edad.

En estudios clínicos en niños y hombres, la eficacia fue evaluada utilizando los siguientes puntos finales: verrugas genitales externas; neoplasia peniano/perineal/perianal (NIP) grados 1/2/3 o cáncer peniano/perineal/perianal; e infección persistente. La NIP de alto grado se asocia con ciertos tipos de cáncer peniano/perineal/perianal. La infección persistente es un pronóstico de enfermedad clínica.

El análisis primario de eficacia fue conducido en una población PPE. Esta población consistió en participantes quienes recibieron las 3 dosis de vacunación dentro del 1er año del reclutamiento, y no tenían desviaciones importantes del protocolo de estudio, y sino tenían exposición previa (PCR negativo y seronegativos) a el/los tipo(s) relevantes de VPH (Tipos 6, 11, 16, y 18) antes de la 1ª dosis y hasta 1 mes después de la 3ª dosis (Mes 7). La eficacia se midió iniciando después de la visita del Mes 7.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de lesiones genitales externas (Condiloma y NIP grados 1/2/3) e infección persistente relacionada a la vacuna de VPH tipos 6, 11, 16, ó 18 en aquellos quienes fueron PCR negativo y seronegativos al inicio.

La eficacia de GARDASIL contra lesiones genitales externas (Condiloma y NIP grados 1/2/3) relacionados con VPH 6, 11, 16, ó 18 fue de 90.6% (95% IC: 70.1%, 98.2%). Los análisis de los componentes individuales del punto final demostraron los siguientes resultados: 89.3% (95% IC: 65.3%, 97.9%) para Condiloma y 100.0% (95% IC: <0.0%, 100.0%) para NIP grados 1/2/3.

La eficacia de GARDASIL contra infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16, ó 18 fue de 85.5% (95% IC: 77.0%, 91.3%). Los análisis de infección persistente relacionada con un serotipo individual de VPH demostraron los siguientes resultados: 90.1% (95% IC: 75.3%, 96.9%), 94.4% (95% IC: 64.7%, 99.9%), 79.3% (95% IC: 61.9%, 89.6%), y 93.9% (95% IC: 76.3%, 99.3%), para infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

Eficacia Profiláctica – Cáncer anal causado por VPH Tipos 6, 11, 16 y 18 en Niños y Hombres de 16 a 26 Años de Edad en el sub-estudio HSH

Un sub-estudio del Protocolo 020 evaluó la eficacia de GARDASIL contra la enfermedad anal (Neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal) en una población de 598 HSH. En este sub-estudio, casos de NIA 2/3 fueron los puntos finales de eficacia utilizados para evaluar la prevención de cáncer anal relacionado con VPH. El análisis primario de eficacia fue conducido en la población PPE del Protocolo 020.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1 (ambos condiloma acuminado y no acuminado), 2 y 3 relacionados con la vacuna contra VPH tipos 6, 11, 16 y 18 en aquellos niños y hombres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio.

La eficacia de GARDASIL contra NIA 1/2/3 relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue de 77.5% (IC 95%: 39.6%, 93.3%). Los análisis de los componentes individuales del punto final demostraron los siguientes

resultados: 74.9% (IC 95%: 8.8%, 95.4%) para NIA grados 2/3 y 73.0% (IC 95%: 16.3%, 93.4%) para NIA grado 1 (condiloma y no acuminado).

La duración de la protección contra el cáncer anal es actualmente desconocida. En el estudio de extensión a largo plazo del protocolo 020 para hombres entre 16 a 26 años de edad, en la población PPE de los hombres vacunados con GARDASIL en el estudio base y seguidos durante la extensión, no se observaron casos de enfermedad por VPH (verrugas genitales relacionadas con VPH tipos 6/11, lesiones genitales externas por VPH 6/11/16/18 y NIA de cualquier grado por VPH 6/11/16/18) en HSH) hasta aproximadamente 6 años. En este estudio de extensión, los hombres serán seguidos hasta por 10 años.

Inmunogenicidad

Análisis Para Medir la Respuesta Inmune

Análisis específicos de tipo con estándares específicos de tipo fueron utilizados para evaluar la inmunogenicidad contra cada tipo de VPH de la vacuna. Estos Inmunoensayos múltiples competitivos Luminex midieron anticuerpos contra epítopes neutralizantes para cada tipo de VPH, en lugar de los anticuerpos totales dirigidos contra las partículas parecidas al virus de la vacuna. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otros análisis carecen de significado. Se demostró que los análisis empleados para medir la respuesta inmune a GARDASIL se correlacionaron con la capacidad para neutralizar los viriones vivos de VPH.

Debido a la muy alta eficacia de GARDASIL en los estudios clínicos, no ha sido posible establecer los niveles mínimos de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 que protegen contra la enfermedad clínica por VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 23,951 mujeres y niñas de 9 a 45 años de edad (GARDASIL, N = 12,634; placebo, N = 11,317) y en 5,417 niños y hombres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL, N = 3,109; placebo, N = 2,308).

Los análisis primarios de inmunogenicidad se llevaron a cabo en una población de inmunogenicidad con apego al protocolo (PPI). Esta población consistió en individuos que eran seronegativos y tenían una reacción de cadena de polimerasa (PCR) negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH a su ingreso, que mantuvieron una PCR negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH hasta un mes después de la tercera dosis (Mes 7), que recibieron las tres dosis de vacuna y que no se desviaron del protocolo del estudio de alguna manera que pudiera interferir con los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad fue medida por (1) el porcentaje de participantes que fueron seropositivos para anticuerpos contra los tipos relevantes de la vacuna de VPH, y (2) los Títulos Geométricos Promedio (TGP).

Respuesta Inmune a GARDASIL en el Mes 7 en Niñas y Mujeres de 9 a 45 Años de Edad (Tiempo Aproximado al Pico Máximo de Inmunogenicidad)

En la población PPI de 9 a 45 años de edad, la seropositividad en el Mes 7 fluctuó de 96.4% a 99% a través de los 4 tipos de la vacuna y a través de las poblaciones definidas por rango de edad. Los TGP anticuerpos anti-VPV para todos los tipos disminuyeron con la edad. Este hallazgo era de esperarse, ya que las respuestas inmunes a las vacunas generalmente disminuyen con la edad de la vacunación. La eficacia de GARDASIL permaneció alta a pesar de la disminución observada en los TGPs anti-VPV relacionados con la edad.

Respuesta Inmune a GARDASIL en el mes 7 en Niños y Hombres de 9 a 26 Años de Edad (Tiempo Aproximado al Pico Máximo de Inmunogenicidad)

En la población PPI de 9 a 26 años de edad, la seropositividad en el Mes 7 fluctuó de 97.4% a 99.9% a través de los 4 tipos de la vacuna y a través de las poblaciones definidas por rango de edad. Los TGPs de anticuerpos anti-VPV para todos los tipos disminuyeron con la edad. Este hallazgo era de esperarse, ya que las respuestas inmunes a las vacunas generalmente disminuyen con la edad de la vacunación. La eficacia de GARDASIL permaneció alta a pesar de la disminución observada en los TGPs anti-VPV relacionados con la edad.

Comparación de la eficacia de GARDASIL en los adultos y en los adolescentes

Un estudio clínico comparó las respuestas contra el VPV-6, el VPV-11, el VPV-16 y el VPV-18 en mujeres adolescentes de 10 a 15 años de edad con las respuestas en niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad. Entre las niñas y mujeres que recibieron GARDASIL, 99.1% a 100% se volvieron seropositivas contra el VPV-6, el VPV-11, el VPV-16 y el VPV-18, respectivamente, un mes después de la tercera dosis. Las respuestas anti-VPV, en mujeres adolescentes de 10 a 15 años de edad, fueron significativamente superiores a las observadas en las niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad.

Se observaron resultados similares en una comparación de las respuestas anti-VPV un mes después de la tercera dosis en mujeres adolescentes de 9 a 15 años de edad con las respuestas anti-VPV en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, en la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad de GARDASIL.

Las respuestas (TGPs) contra el VPV 6, VPV 11, VPV 16, y VPV 18 fueron comparadas entre varones adolescentes de 9 a 15 años de edad y niños y hombres de 16 a 26 años de edad. Entre los participantes que recibieron GARDASIL, 97.4% a 99.9% se volvieron seropositivos contra el VPV 6, VPV 11, VPV 16, y VPV 18 un mes después de la tercera dosis. Las respuestas anti-VPV en varones adolescentes de 9 a 15 años de edad fueron significativamente superiores a aquellas observadas en los niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

Con base en estas comparaciones de la inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en adolescentes de 9 a 15 años de edad es comparable con la eficacia de GARDASIL observada en los estudios de Fase III en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. Adicionalmente la eficacia de GARDASIL en adolescentes de 9 a 15 años de edad es comparable a la eficacia de GARDASIL observada en los estudios en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, que incluyó niñas y niños de 9 a 15 años de edad vacunados con GARDASIL en el estudio base y seguidos en la extensión, no se observaron enfermedades por VPH (NIC de cualquier grado y / o verrugas genitales relacionadas con VPH tipos 6/11/16/18) después de un seguimiento mediano de aproximadamente 6.9 y 6.5 años, respectivamente. En este estudio de extensión, las niñas y los niños serán seguidos hasta por 10 años.

Persistencia de la Respuesta Inmune a GARDASIL

La duración de la inmunidad siguiendo un esquema completo de inmunización con GARDASIL no se ha establecido.

En el Protocolo 007, se observaron picos de los Títulos Geométricos Promedio (TGP) anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el Mes 7. Los TGP disminuyeron hasta el mes 24 y después se estabilizaron generalmente hasta por lo menos el mes 60 (véase la Figura 1).

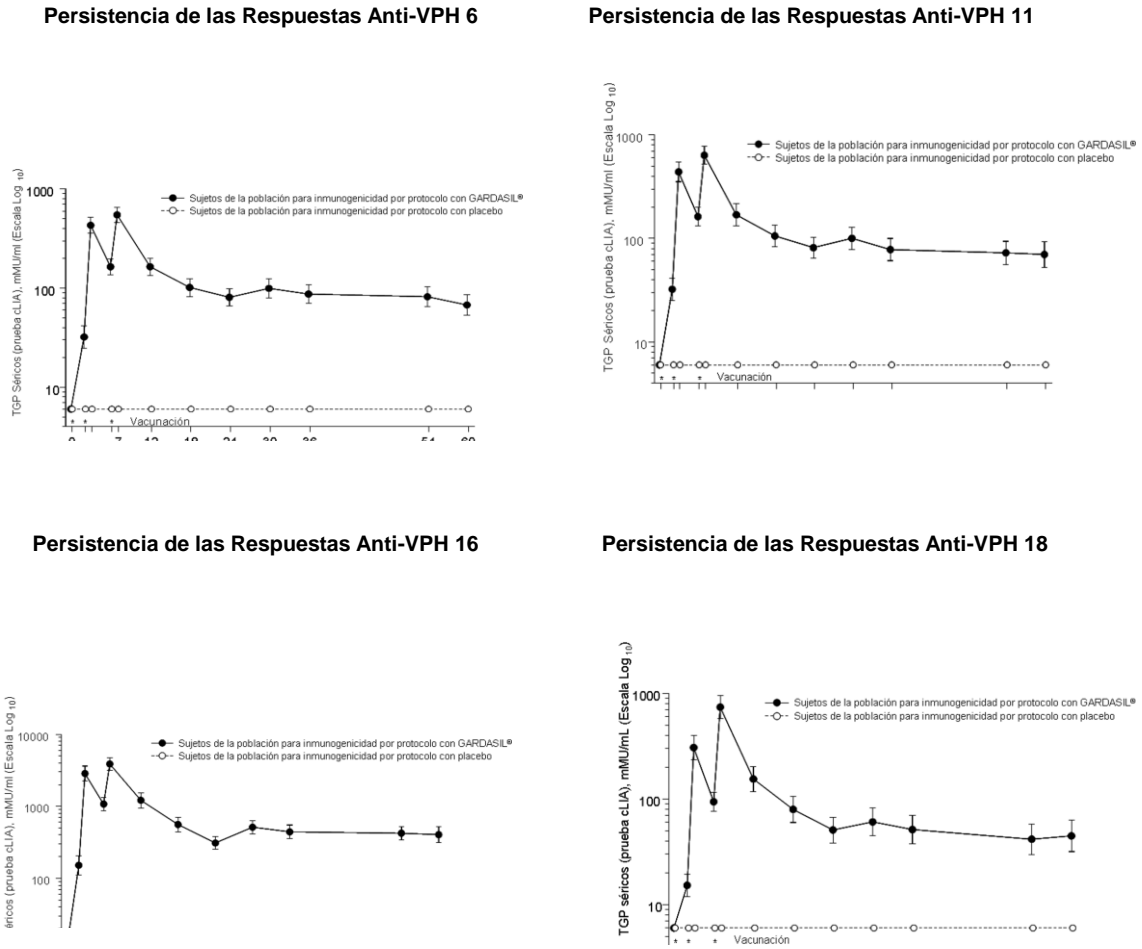
Un subgrupo de los individuos incluidos en los estudios de Fase III, fue seguido por un período de largo plazo para la seguridad, inmunogenicidad y eficacia. La IgG total por inmunoensayo Luminex (IgG LIA) fue utilizada para evaluar la persistencia de la respuesta inmune, además de cLIA.

En todas las poblaciones (mujeres de 9-45 años, hombres de 9-26 años), se observaron picos TGP/cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el Mes 7. Posteriormente, los GMTs declinan en los meses 24 - 48 y luego por lo general se estabilizan. La duración exacta de la inmunidad después de una serie de 3 dosis se está estudiando actualmente.

Las niñas y niños de 9-15 años de edad vacunados en el estudio base Protocolo 018 con GARDASIL serán seguidos en un estudio de extensión para evaluar persistencia de la inmunidad hasta por 10 años. Dependiendo del tipo de VPH, 64-97% y 89-100% de los sujetos fueron seropositivos por cLIA e IgG LIA respectivamente, 8 años después de la vacunación.

Figura 1

Persistencia de las Respuestas Anti-VPH Después de Aplicar un Esquema de 3-dosis de GARDASIL



Las mujeres vacunadas con GARDASIL a los 16-23 años de edad en el estudio base FUTURE II serán seguidas en un estudio de extensión hasta por 14 años. Nueve años después de la vacunación, 94%, 96%, 99% y 60% eran seropositivas para anti-VPH 6, anti-HVPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en cLIA respectivamente, y el 98%, 96%, 100% y 91% fueron seropositivas respectivamente con anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA .

Las mujeres vacunadas con GARDASIL a los 24-45 años de edad en el estudio base FUTURE III serán seguidas en un estudio de extensión hasta por 10 años. Seis años después de la vacunación, 89%, 92%, 97% y 45% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en los cLIA respectivamente, y 88%, 84%, 100% y 82% eran seropositivas anti-VPH6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente .

Hombres vacunadas con GARDASIL a los 16-26 años de edad en el estudio base Protocolo 020 serán seguidos en un estudio de extensión hasta por 10 años. Seis años después de la vacunación, eran seropositivos 84%, 87%, 97% y 48% , anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en los cLIA,

respectivamente y 89%, 86%, 100% y 82% eran anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos respectivamente en el IgG LIA .

En estos estudios de seguimiento a más largo plazo en mujeres de 16 a 45 años y hombres de 16 a 26 años, los individuos que al final del estudio eran seronegativos para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, siguieron estando protegidos contra la enfermedad clínica después de un seguimiento de 9 años para las mujeres de 16 - 23 años de edad, 6 años para las mujeres de 24-45 años de edad, y 6 años para los hombres de 16-26 años de edad.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La evidencia de respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes de VPH antes de la vacunación.

En un estudio realizado para evaluar la capacidad de inducir memoria inmune, los individuos que recibieron una serie primaria de 3 dosis de vacuna recibieron una dosis de reto de GARDASIL, 5 años después del comienzo de la vacunación. Estos individuos mostraron una respuesta anamnésica rápida y potente que superó los TGP anti-VPH observados 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). Los TGP una semana después de la dosis de reto fueron 0.9, 2.2, 1.2 y 1.4 veces más altos que los TGP Post-dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Los TGP un mes después de la dosis de reto fueron 1.3, 4.2, 1.5 y 1.7 veces más altos que los TGP Pos-dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Una semana después de la dosis de reto, 87.2%, 94.9%, 86.4% y 95.2% de los individuos tenían TGP anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 más altos que aquellos detectados en el Mes 60 .

Además, un sub-grupo de individuos que recibió una serie primaria de 3 dosis de la vacuna se convirtió nominalmente en anti-VPH 18 seronegativos para el Mes 60. Aunque estos individuos eran nominalmente anti-VPH 18 seronegativos, no se detectaron casos de enfermedad relacionada con el VPH tipo 18 entre estos individuos. Ellos también mostraron memoria inmune; cuando a estos sujetos se les dio una dosis de reto de GARDASIL (al Mes 60), 93% y 97% se volvieron anti-VPH 18 seropositivos a la semana 1 y en el mes 1 post reto, respectivamente; 73% tuvieron niveles de anti-VPH18 al mes 1 posterior a la dosis de reto que fueron más elevados que los niveles anti-VPH 18 al Mes 7 (1 mes un después de la dosis 3).

Flexibilidad del esquema

Todos los participantes evaluados en las poblaciones PPE de los estudios de Fases II y III recibieron el esquema de tres dosis de GARDASIL en el transcurso de un año, independientemente del intervalo entre las dosis. Un análisis de la información de la respuesta inmune sugiere que la flexibilidad de ± 1 mes para la segunda dosis (es decir, del mes 1 al mes 3 en el esquema de vacunación) y la flexibilidad de ± 2 meses para la tercera dosis (es decir, del mes 4 al mes 8 en el esquema de vacunación) no influye sustancialmente en las respuestas inmunes a GARDASIL (véase XIII. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Respuesta Inmune a GARDASIL utilizando un esquema de dos dosis

En un estudio se demostró que, en el mes 7, la respuesta inmune en niñas entre 9-13 años de edad (n=259) que recibieron 2 dosis de GARDASIL® (a los 0, 6 meses) no fue inferior a la respuesta inmune en

mujeres entre 16-26 años de edad (n=310) que recibieron 3 dosis de GARDASIL® (a los 0, 2, 6 meses). No se ha establecido la duración de la protección del esquema de dos dosis de GARDASIL.

Estudios con otras vacunas

Vacuna de hepatitis B (recombinante)

La seguridad y la inmunogenicidad de la administración simultánea de GARDASIL con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) (en la misma fecha, pero inyectada en distintos sitios) se evaluaron en un estudio con distribución al azar de 1,871 mujeres que tenían entre 16 a 24 años al ingreso. La respuesta inmune y el perfil de seguridad, tanto de la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) como de GARDASIL, fueron similares cuando se les administró en la misma fecha o en fechas distintas.

Vacuna de la Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular) y Poliomieltis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido]

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la administración conjunta de GARDASIL con la Vacuna de la Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular) y Poliomieltis [(inactivado), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido)] (misma visita, inyecciones en sitios separados) en un estudio aleatorio de 843 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el reclutamiento. La administración concomitante de GARDASIL con la Vacuna de la Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular) y Poliomieltis (inactivada), [(contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido] no interfiere con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de cualquiera de las vacunas. Además, el perfil de seguridad fue generalmente similar (Véase Efectos Colaterales, *Administración Concomitante con Otras Vacunas*).

Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada de Toxoide Diftérico y Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular [Tdap]

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la administración conjunta de GARDASIL con la Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada de Toxoide Diftérico y Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular [Tdap] (misma visita, inyecciones en sitios separados) en un estudio aleatorio de 1,040 niños y niñas de 11 a 17 años de edad al ser reclutados. La administración concomitante de GARDASIL con la Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada de Toxoide Diftérico y Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular [Tdap] no interfiere con la respuesta de anticuerpos con ninguno de los componentes de cualquiera de las vacunas. Además, el perfil de seguridad fue generalmente similar (Véase Efectos Colaterales, *Administración Concomitante con Otras Vacunas*).

VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.

Los individuos que presenten síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL no deben recibir más dosis de GARDASIL.

VII. Precauciones Generales

Al igual que con cualquier vacuna, la aplicación de GARDASIL puede no brindar protección en todos los individuos vacunados con ella.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cáncer cervical, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por el VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible el tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas raras después de administrar la vacuna.

Puede suceder síncope (pérdida súbita del estado de conciencia) en cualquier momento de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caída, ha ocurrido después de la vacunación con GARDASIL. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación por aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL (véase IX. Reacciones Secundarias. Reportes Post-comercialización).

La decisión de administrar la vacuna o posponerla debido a una enfermedad febril presente o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su origen. La febrícula en sí y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no suelen ser contraindicaciones para la vacunación.

Las personas con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO).

Esta vacuna debe administrarse con cautela a las personas que padezcan trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que en ellas puede haber una hemorragia después de la inyección intramuscular.

Debe evitarse el embarazo durante el esquema de vacunación con GARDASIL (véase VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA, Embarazo).

Uso pediátrico

No se han evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en niños y niñas menores de 9 años de edad.

Empleo en adultos mayores

No se han evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en adultos mayores de 45 años de edad.

Empleo en poblaciones especiales

No se han evaluado a fondo la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de GARDASIL en personas con infección por el VIH.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

Estudios en Ratas Hembras

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto dañino, directo o indirecto, con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo posnatal. GARDASIL indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en ratas gestantes después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los cuatro tipos se transfirieron a las crías durante la gestación y, posiblemente, la lactancia.

Estudios Clínicos en Humanos

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en los seres humanos, debe evitarse el embarazo durante el periodo de vacunación con GARDASIL.

En los estudios clínicos, las participantes se sometieron a una prueba de embarazo en orina antes de administrarles cada dosis de GARDASIL. A las mujeres en quienes se diagnosticó un embarazo antes de completar el esquema de tres dosis de GARDASIL se les indicó que pospusieran la conclusión del esquema de vacunación hasta después del embarazo. Tales esquemas no convencionales generaron una respuesta de anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, después de la tercera dosis, comparable con las observadas en mujeres que recibieron un esquema de vacunación convencional a los 0, 2 y 6 meses (véase XIII. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Durante los estudios clínicos, 3,819 mujeres (N = 1,894 con vacuna vs. N = 1,925 con placebo) reportaron cuando menos un embarazo. Las proporciones globales de embarazos con desenlace desfavorable definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas, excluidas del número total de desenlaces de embarazos para los cuales se conoció el desenlace (y excluyendo las terminaciones electivas), fueron 22.6% (446/1,973) en las participantes que recibieron GARDASIL y 23.1% (460/1,994) en las participantes que recibieron placebo.

Se realizaron sub-análisis ulteriores para evaluar los embarazos cuyo inicio se calculó en los 30 días siguientes o más de 30 días después de la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Entre los embarazos cuyo inicio se calculó en los 30 días siguientes a la vacunación, se observaron cinco casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con 1 caso de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. A la inversa, entre los embarazos cuyo inicio se calculó más de 30 días después de la vacunación, se observaron 40 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL, en comparación con 33 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió placebo. El tipo de anomalías observadas concordó con las que se observan por lo general en los embarazos de mujeres entre 16 a 45 años de edad, independientemente de la fecha de inicio del embarazo con respecto a la vacunación.

Por lo tanto, no hay evidencia que sugiera que la administración de GARDASIL influye negativamente sobre la fertilidad o el desenlace del embarazo o de los recién nacidos.

Los datos de GARDASIL administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de GARDASIL durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Madres lactantes

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos que induce se excretan en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe de tener precaución cuando se aplique GARDASIL a una mujer que este amamantando.

En los estudios con GARDASIL no se ha encontrado una contraindicación de su uso en la lactancia. GARDASIL puede ser administrada a mujeres lactando.

GARDASIL o placebo fueron administrados a un total de 1,133 mujeres que amamantaron en cualquier momento durante los estudios clínicos Fase III. En dichos estudios, la frecuencia de reacciones adversas en las madres y los lactantes fue comparable entre los distintos grupos de vacunación. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres lactantes y las mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Estudios Clínicos

En 7 estudios clínicos (6 de ellos controlados con placebo), se administró a los participantes GARDASIL o placebo el día de su ingreso y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable cuando se le comparó con el placebo (ya fuese que este contuviera aluminio o no). Pocos participantes (0.2%) abandonaron los estudios por reacciones adversas. En todos los estudios clínicos salvo uno, la seguridad se evaluó mediante monitoreo apoyado en una bitácora o "libreta de calificaciones" durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los participantes a quienes se monitoreó con el uso de la bitácora fueron 10,088 que recibieron GARDASIL (86,995 niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad y 3,093 niños y hombres de 9 a 26 años de edad al momento del ingreso) y 7,995 que recibieron placebo.

En quienes recibieron GARDASIL, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna, con una frecuencia de cuando menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que en quienes recibieron placebo y se encuentran listadas de acuerdo a la frecuencia y órgano o sistema relacionado.

Las clasificaciones de frecuencia son las siguientes:

Muy comunes ($\geq 1/10$); Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Muy raras ($< 1/10,000$)

Reacciones adversas relacionadas con la vacunación en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: *cefalea*

Comunes: *mareo*

Trastornos gastrointestinales

Comunes: *náusea*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: *dolor en la extremidad*

Trastornos generales y del sitio de administración

Muy comunes: *pirexia*

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección se presentaron con una incidencia mayor en el grupo que recibió GARDASIL comparado con los grupos de adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o con el grupo que recibió solución salina como placebo: Muy comunes: *eritema, dolor, e hinchazón*. Comunes: *prurito y hematoma*.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de intensidad leve a moderada.

Además, se reportó broncoespasmo muy rara vez, como una reacción adversa grave.

Reacciones adversas relacionadas con la vacunación en niños y hombres de 9 a 26 años de edad

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: *cefalea*

Trastornos generales y del sitio de administración

Comunes: *pirexia*

Las siguientes reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL comparado con aquellos del grupo que contenía adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o placebo de solución salina: Muy comunes: *eritema, dolor e hinchazón*.

Las siguientes reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL comparado con aquellos del grupo que contenía adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o placebo de solución salina: Comunes: *hematoma*.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas.

Administración concomitante con otras vacunas

La seguridad de GARDASIL administrada simultáneamente con otras vacunas fue evaluada en estudios clínicos.

La frecuencia de las reacciones adversas observadas con la administración simultánea con la vacuna de hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia observada cuando GARDASIL se administró sola.

Hubo un aumento de cefalea e inflamación en el sitio de inyección, cuando se administró GARDASIL simultáneamente con la Vacuna de Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular) y Poliomieltis (inactivada) (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido).

Hubo un incremento en la inflamación en el sitio de inyección, cuando se administró GARDASIL simultáneamente con la Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada con Toxoide Diftérico y Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap).

La mayoría de estas experiencias adversas observadas con la administración concomitante con otras vacunas se reportaron en intensidad de leve a moderada.

Reportes post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado de manera espontánea después de la aprobación de uso de GARDASIL. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: celulitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso: encefalomieltis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, cefalea, síncope algunas veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: náusea, vómito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y del sitio de administración: astenia, escalofrío, fatiga, malestar.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Uso concomitante con otras vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse de manera simultánea (en un sitio de inyección distinto) con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante), Vacuna Meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135), Vacuna Polisacárida Conjugada con Toxoide Diftérico; Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Tetánico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap); Vacuna de Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular,) y Vacuna contra la Poliomieltis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido).

Uso concomitante con medicamentos comunes

En los estudios clínicos en niñas y mujeres (9 a 26 años de edad), 11.9%, 9.5%, 6.9% y 4.3% de los participantes usaron analgésicos, anti-inflamatorios, antibióticos y preparados de vitaminas, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (24 a 45 años de edad), 30.6%, 20.2%, 11.6%, y 7.5% de las participantes utilizaron analgésicos, fármacos anti-inflamatorios, antibióticos, y vitaminas, respectivamente. Recíprocamente en un estudio clínico en niños y hombres (24 a 45 años de edad), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los participantes utilizaron analgésicos, fármacos antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos y vitaminas, respectivamente. El empleo de tales medicamentos no influyó en la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.

Uso concomitante con anticonceptivos hormonales

En los estudios clínicos, 50.2% de las mujeres (entre 16 y 45 años de edad) que recibieron GARDASIL empleaban anticonceptivos hormonales. El empleo de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a GARDASIL.

Uso concomitante con esteroides

En los estudios clínicos en niñas y mujeres (16 a 26 años de edad), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56) y 1.0% (n = 89) de las participantes usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (24 a 45 años de edad), 1.4% (n = 27) utilizaron corticoesteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (16 a 26 años de edad), 1.0% (n = 21) utilizaron corticoesteroides para uso sistémico. Los corticoesteroides para todos los participantes fueron administrados cerca del momento de administración de una dosis de GARDASIL. Estos medicamentos no parecieron afectar la respuesta inmune a GARDASIL. Muy pocos participantes en los estudios clínicos tomaban esteroides, y se piensa que el grado de inmunosupresión causado por estos fue leve.

Uso concomitante con inmunosupresores sistémicos

No hay información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes y GARDASIL. Las personas que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticoesteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes o citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No se realizaron evaluaciones de rutina de laboratorio para evaluar la seguridad de la vacuna durante los estudios clínicos; por lo tanto, no fueron reportadas alteraciones en las pruebas de laboratorio.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinógeno o genotóxico de GARDASIL.

GARDASIL administrado a ratas hembra en una dosis de 120 mcg de proteína total, lo cual corresponde aproximadamente a un múltiplo de 300 veces la dosis proyectada para seres humanos, no tuvo efectos sobre el desempeño reproductivo, la fertilidad o la supervivencia embrionaria/fetal.

GARDASIL administrado a ratas macho en una dosis de 120 mcg de proteína total, lo cual corresponde aproximadamente a un múltiplo de 200 veces la dosis proyectada para seres humanos, no mostró efectos en el desempeño reproductivo incluyendo fertilidad, conteo de esperma, y motilidad de esperma, y no hubo cambios histo-morfológicos o totales relacionados con la vacuna en las pruebas y sin efectos en las pruebas consideradas.

XIII. Dosis y Vía de Administración

Dosis

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular, en forma de tres dosis individuales de 0.5 mL, con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: dos meses después de la primera dosis

Tercera dosis: seis meses después de la primera dosis

Debe alentarse a los individuos para que se apeguen al esquema de vacunación de los 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en los estudios clínicos se ha demostrado su eficacia en individuos que recibieron las tres dosis en el transcurso de un año. La segunda dosis debe administrarse cuando menos un mes después de la primera, y la tercera dosis debe administrarse cuando menos tres meses después de la segunda. Las tres dosis deben de administrarse dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en pacientes de 9 a 13 años de edad, GARDASIL puede ser administrado en un esquema de dos dosis (0, 6 meses, ó 0, 12 meses).

El uso de GARDASIL debe ser de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los pacientes que recibieron la primera dosis de GARDASIL completen el ciclo de vacunación con GARDASIL.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Método de Administración

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

GARDASIL no debe inyectarse intravascularmente. No se han estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica, y por consiguiente estos métodos de administración no se recomiendan.

La jeringa prellenada es para un solo uso, y no debe usarse para más de una persona. En el caso de los frascos ampula, deben usarse una jeringa y una aguja estériles distintas para cada persona.

La vacuna debe administrarse tal como se presenta; no es necesario diluirla ni reconstituirla. Debe usarse la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agítese bien antes de usarse. Es necesario agitar la vacuna con energía, inmediatamente antes de administrarla, para mantener el estado de suspensión.

Después de agitarlo completamente, GARDASIL es un líquido blanco turbio. Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración, en busca de partículas suspendidas y alteraciones de color. Debe desecharse el producto si contiene partículas o si presenta cambios de color.

Modo de empleo de los frascos ampula de dosis única

Extraiga la dosis de 0.5 mL de vacuna del frasco ampula de dosis única con una jeringa y una aguja estériles y libres de conservadores, antisépticos y detergentes. Una vez que se haya perforado el tapón del frasco ampula de dosis única, debe usarse de inmediato la vacuna extraída y desecharse el frasco ampula.

Modo de empleo de la jeringa prellenada

Inyecte el contenido completo contenido en la jeringa prellenada.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

Se ha reportado la administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de reacciones adversas reportadas con la sobredosis fue comparable al de las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

XV. Presentación

GARDASIL está disponible en las siguientes presentaciones:

- Caja con un frasco ampula que contiene una dosis de 0.5 mL.
- Caja con 10 frascos ampula que contienen una dosis de 0.5 mL cada uno.
- Caja con una jeringa prellenada que contiene una dosis de 0.5 mL
- Caja con 10 jeringas prellenadas que contienen una dosis de 0.5 mL cada una.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese en refrigeración entre 2 y 8 °C. No se congele.

Protéjase de la luz.

GARDASIL debe administrarse tan pronto como sea posible después de sacarse de refrigeración.

GARDASIL puede estar sin refrigeración (a temperatura de o por debajo de 25°C) durante no más de 72 horas.

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301

Col. Xaltocan

C.P. 16090

Deleg. Xochimilco,

Ciudad de México, México

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 148M2006 SSA

Código de IPP: V501-MEX-2016-013648