

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**GARDASIL® 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA, SUSPENSIÓN INYECTABLE**

**1. INDICACIONES Y USO**

1.1 Niñas y Mujeres

GARDASIL 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres desde los 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, así como las lesiones precancerosas o displásicas, las verrugas genitales y las infecciones persistentes causadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL 9 está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipo 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipo 6 y 11

Infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58:

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

1.2 Niños y Varones

GARDASIL 9 está indicada tanto en niños como en varones desde los 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas, lesiones genitales externas (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

Gardasil 9 está indicado para la prevención de las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal causado por VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11

Las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grado 1, 2 y 3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

17 OCT 2023

Firma Profesional \_\_\_\_\_

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

**2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN****2.1 General****Dosis**

Se debe administrar GARDASIL 9 de forma intramuscular en 3 dosis separadas de 0,5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se recomienda que las personas sigan el esquema de vacunación de 0, 2 y 6 meses. No obstante, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que han recibido las 3 dosis dentro del término de 1 año. La segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse dentro de un período de 1 año.

Como alternativa, en individuos de 9 a 14 años de edad, Gardasil 9 se puede administrar de acuerdo a un esquema de 2 dosis; la segunda dosis debe administrarse entre los 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, debe administrarse siempre una tercera dosis.

El uso de Gardasil 9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

**Método de administración**

GARDASIL 9 se debe administrar de forma intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona antero lateral superior del muslo.

No se debe inyectar GARDASIL 9 de forma intravascular. No se han realizado estudios sobre la administración subcutánea ni intradérmica. No se recomiendan dichos métodos de administración.

**2.2 Administración de GARDASIL 9 en personas que ya han sido vacunadas con GARDASIL previamente.**

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de GARDASIL 9 completen el ciclo de vacunación con GARDASIL 9.

Datos de seguridad e inmunogenicidad de GARDASIL 9 fueron evaluados en individuos que previamente completaron una serie de vacunación de tres dosis con GARDASIL®.

No se han realizado estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra el VPH para GARDASIL 9.

**3. INSTRUCCIONES DE USO**

La vacuna debe utilizarse como se provee; no es necesario diluirla ni reconstituirla. Se debe utilizar la dosis total recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de usar. Es necesario agitar bien inmediatamente antes de administrarla para mantener la suspensión de la vacuna.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Después de agitar bien, GARDASIL 9 es un líquido blanco opaco. Antes de la administración, se deben inspeccionar visualmente los productos farmacológicos parenterales para verificar que no haya partículas ni decoloración. Desechar el producto si se observan partículas o si parece descolorido.

**Uso de vial de dosis única**

En el caso de viales de dosis única, se deberá utilizar una jeringa y una aguja estériles separadas para cada individuo. Extraer la dosis de 0,5 mL de vacuna del vial de dosis única por medio de una jeringa y una aguja estériles sin conservantes, antisépticos ni detergentes. Una vez que el vial de dosis única haya sido penetrado, la vacuna extraída debe utilizarse de inmediato y se debe desechar el vial.

**Uso de jeringa pre-llenada**

La jeringa pre-llenada es para uso único y no debe utilizarse para más de una persona. Inyectar todo el contenido de la jeringa.

**4. CONTRAINDICACIONES**

GARDASIL 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad, a GARDASIL 9 o GARDASIL o a cualquiera de sus componentes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicadores de hipersensibilidad luego de recibir una dosis de GARDASIL 9 o GARDASIL no deben recibir más dosis de GARDASIL 9.

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Como sucede con todas las vacunas, la vacunación con GARDASIL 9 puede no proteger a todas las personas vacunadas.

Esta vacuna no debe ser usada en el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer cervical, vulvar, vaginal o anal o bien NIC, NIV, NIVa o NIA.

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

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, debe haber a disposición un tratamiento médico adecuado en caso de reacciones anafilácticas poco frecuentes después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, puede haber síncope (desmayos), especialmente en adolescentes y jóvenes. Ha habido casos de síncope, a veces asociados con caídas, luego de la vacunación contra el VPH. Por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a las personas vacunadas durante aproximadamente 15 minutos luego de la administración de GARDASIL 9.

La decisión de administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril reciente o actual depende, en gran medida, de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja en sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias superiores normalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunológica deteriorada, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de anticuerpos a la inmunización activa. [Ver 6 INTERACCIONES

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**  
*FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 6.3 Uso con esteroides y 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 7.5 Individuos inmunocomprometidos.]*

Esta vacuna debe administrarse con precaución en individuos con trombocitopenia o trastorno de la coagulación ya que puede haber hemorragia luego de la administración intramuscular en dichos individuos.

## 6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### 6.1 Uso con otras vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL 9 puede administrarse de forma concomitante (en lugares de inyección separados) con Menactra [vacuna antimeningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) de polisacárido conjugado con toxoide diftérico, Adacel [vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos y tos ferina acelular (Tdap)] y Repevax [vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina (componente, acelular) y poliomielitis (inactivada), contenido de antígeno reducido, adsorbido] (dTdap-IPV).

### 6.2 Uso con anticonceptivos hormonales

En 7.269 mujeres (de 16 a 26 años, de los Protocolos 001 y 002), el 60,2 % utilizó anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar el tipo de respuestas inmunes específicas para GARDASIL 9.

### 6.3 Uso con esteroides

Las terapias inmunosupresoras, incluso la irradiación, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los fármacos citotóxicos y los corticoides (usados en dosis superiores a las dosis fisiológicas) pueden reducir las respuestas inmunológicas a las vacunas. [Ver 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 7.5 Individuos inmunocomprometidos.]

## 7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Embarazo

#### Estudios en ratas hembra

Se realizaron estudios reproductivos en ratas hembra en una dosis aproximadamente 240 veces superior a la dosis humana (base mg/kg) y no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad femenina ni daño al feto debido a GARDASIL 9.

En estudios con ratas, se llevó a cabo una evaluación de los efectos de GARDASIL 9 en el desarrollo embrio-fetal antes y después del destete. No se observaron efectos adversos en el apareamiento, la fertilidad, la gestación, el parto, la lactancia y el desarrollo embrio-fetal antes y después del destete. No se observaron malformaciones u otras evidencias de teratogenia relacionados con la vacuna. Además, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en los signos de desarrollo, el comportamiento, el desempeño reproductivo ni la fertilidad de la cría. GARDASIL 9 indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en ratas gestantes después de inyecciones intramusculares múltiples o únicas. Se transfirieron anticuerpos contra los 9 tipos de VPH a la cría durante el período de gestación y la lactancia.

#### Estudios clínicos en humanos

No existen estudios suficientes ni bien controlados en mujeres embarazadas. Información de más de 1.000 exposiciones durante el embarazo a GARDASIL 9 en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización no demuestran un incremento asociado con la vacuna en el riesgo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos cuando GARDASIL 9 se administra durante el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

embarazo. Estas exposiciones ocurrieron en mujeres que estaban embarazadas en el momento de la vacunación o que se embarazaron durante el periodo de seguimiento en los estudios clínicos. Como medida precautoria, debe evitarse la administración de GARDASIL 9 durante el embarazo. A las mujeres que se embaracen o que planeen embarazarse durante la serie de vacunación se les debe aconsejar interrumpir o posponer el régimen de vacunación hasta el término del embarazo.

En estudios clínicos, se sometió a las mujeres a pruebas de embarazo en sangre u orina antes de la administración de GARDASIL 9. Las mujeres que estaban embarazadas antes de finalizar el régimen de 3 dosis de GARDASIL 9 recibieron instrucciones de postergar su régimen de vacunación hasta la finalización del embarazo.

La proporción total de embarazos que ocurrieron en cualquier momento durante los estudios y que presentaron un resultado adverso definido como la cantidad combinada de abortos espontáneos, muerte fetal tardía y casos de anomalía congénita, de la cantidad total de embarazos de los que se conoció el resultado (sin incluir la interrupción voluntaria) fue del 12,9 % (174/1.353) en mujeres que recibieron GARDASIL 9 y 14,4 % (187/1.303) en mujeres que recibieron GARDASIL. Las proporciones de los resultados adversos observados fueron consistentes con los resultados de los embarazos observados en la población general.

Se llevaron a cabo más sub-análisis para evaluar los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días desde la administración de una dosis de GARDASIL 9 o GARDASIL. En el caso de embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días de la vacunación, no se observaron casos de anomalías congénitas en mujeres que habían recibido GARDASIL 9 o GARDASIL. En el caso de embarazos con inicio estimado más de 30 días después de la vacunación, se observaron 30 y 23 casos de anomalías congénitas en mujeres que habían recibido GARDASIL 9 y GARDASIL, respectivamente. Los tipos de anomalías observados fueron consistentes con los que se observan en los embarazos de la población general (independientemente de cuándo ocurrió el embarazo en relación con la vacunación).

#### **Experiencia posterior a la Comercialización**

Un registro de embarazos de seis años para GARDASIL 9 incluyó a 185 mujeres que fueron expuestas inadvertidamente a GARDASIL 9 dentro de un mes antes al último periodo menstrual (UPM) o en cualquier momento durante el embarazo, 180 de las cuales fueron seguidas de forma prospectiva. Después de excluir las terminaciones electivas (n=1), los embarazos ectópicos (n=0) y aquellas perdidas al seguimiento (n=110), hubo 69 embarazos con desenlaces conocidos. Las frecuencias de aborto espontáneo y defectos congénitos mayores fueron 4,3% de los embarazos (3/69) y 4,5% de los bebés nacidos vivos (3/67), respectivamente. Estas frecuencias de los desenlaces evaluados en la población prospectiva fueron consistentes con las frecuencias de base estimadas.

Enseguida se incluye la información para desenlaces adversos del embarazo para GARDASIL porque es relevante para GARDASIL 9 puesto que las vacunas tienen una composición similar y contienen proteínas L1 del VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

Un registro de embarazo de cinco años para GARDASIL incluyó a 2.942 mujeres que fueron expuestas inadvertidamente a GARDASIL dentro de un mes antes del UPM o en cualquier momento durante el embarazo, 2.566 de las cuales fueron seguidas de forma prospectiva. Después de excluir las terminaciones electivas (n=107), los embarazos ectópicos (n=5) y aquellas perdidas al seguimiento (n=814), hubo 1.640 embarazos con desenlaces conocidos. Las frecuencias de embarazo espontáneo y defectos congénitos mayores fueron del 6,8% de los embarazos (111/1.640) y de 2,4% de bebés nacidos vivos (37/1.527), respectivamente. Estas frecuencias de los desenlaces evaluados en la población prospectiva fueron consistentes con las frecuencias de base estimadas.

En dos estudios posteriores a la comercialización de GARDASIL (uno realizado en los EE.UU. y el otro en los países Nórdicos), se evaluaron de forma retrospectiva los desenlaces del embarazo entre las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

mujeres que recibieron GARDASIL dentro de un mes antes del UPM o en cualquier momento durante el embarazo. En la base de datos del estudio de EE.UU., se evaluaron 2.678 embarazos por desenlaces adversos del embarazo. Después de excluir las terminaciones electivas (n=442) y los embarazos con desenlace desconocido (n=938), hubo 1.298 embarazos con desenlace conocido. Las frecuencias de embarazos espontáneos y defectos congénitos mayores fueron 0,7% de los embarazos (9/1.298) y 3,6% de bebés nacidos vivos (24/665), respectivamente. En el registro del estudio nórdico, se evaluaron 499 bebés nacidos vivos en busca de defectos congénitos mayores. La frecuencia de defectos congénitos mayores fue de 5,4% (27/499). En ambos estudios, las frecuencias de los desenlaces evaluados no sugirieron un incremento en el riesgo con la administración de GARDASIL dentro del mes previo al UPM o en cualquier momento durante el embarazo.

Por ende, no hay evidencia que indique que la administración de GARDASIL 9 afecte adversamente los resultados relativos a la fertilidad, al embarazo o a los lactantes.

## 7.2 Lactancia

GARDASIL 9 puede ser administrada a mujeres que se encuentran amamantando.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos inducidos por la vacuna son excretados en la leche materna.

Durante el período de vacunación de los estudios clínicos de GARDASIL 9 en mujeres de 16 a 26 años, un total de 92 mujeres estaban amamantando. En dichos estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres lactantes y las mujeres no lactantes. Además, el perfil de experiencias adversas para las mujeres lactantes fue comparable al de las mujeres en la población de seguridad general. No se informaron experiencias adversas graves relacionadas a la vacuna en lactantes que tomaban leche materna durante el período de vacunación.

## 7.3 Uso pediátrico

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de GARDASIL 9 en niños menores de 9 años.

## 7.4 Uso geriátrico

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de GARDASIL 9 en individuos de 65 años o más.

## 7.5 Individuos inmunocomprometidos

La respuesta inmunológica a GARDASIL 9 puede verse disminuida en los individuos inmunocomprometidos [ver 6 *INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES*, 6.3 *Uso con esteroides*].

# 8. REACCIONES ADVERSAS

## 8.1 Experiencia en ensayos clínicos

### Experiencia en ensayos clínicos con GARDASIL 9 y GARDASIL

Se evaluó la seguridad de GARDASIL 9 en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluyeron 15.776 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL 9 y fueron sometidos a un seguimiento de seguridad. El Protocolo 001 y el Protocolo 009 incluyeron 7.378 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL y fueron sometidos a un seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron el día de la inscripción, y las dosis subsiguientes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad por medio de vigilancia con base en una tarjeta de informe de vacunación (VRC, vaccination report card) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL 9 o GARDASIL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Los individuos que fueron monitoreados por medio de la VRC incluyeron 9.102 niñas y mujeres de 16 a 26 años, 1.394 niños y hombres de entre 16 y 26 años y 5.280 mujeres y varones de 9 a 15 años (3.481 mujeres y 1.799 varones) en la inscripción y recibieron GARDASIL 9, y 7.078 niñas y mujeres de 16 a 26 años y 300 mujeres de 9 a 15 años en la inscripción y recibieron GARDASIL.

La seguridad también se evaluó en un ensayo clínico que incluyó a 640 mujeres de 27 a 45 años y 570 mujeres y niñas de 16 a 26 años que recibieron GARDASIL 9. El perfil de seguridad de GARDASIL 9 fue comparable entre los dos grupos de edad.

**Reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección en ensayos clínicos de GARDASIL 9.**

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los vacunados con GARDASIL 9 o GARDASIL a una frecuencia de al menos 1 % se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos interrumpieron el uso (GARDASIL 9 = 0,1 % y GARDASIL <0,1 %) debido a experiencias adversas después de recibir alguna de las dos vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre GARDASIL 9 y GARDASIL en mujeres, varones, niñas y niños.

**Tabla 1: Reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección informadas a una frecuencia  $\geq 1$  % en individuos que recibieron GARDASIL 9 en todos los estudios clínicos\***

Reacción Adversa	Sujetos de 9 a 26 años
	GARDASIL 9 (N=15.776) %
<b>Reacciones adversas en el lugar de la inyección (de 1 a 5 días posteriores a la vacunación)</b>	
Dolor <sup>†</sup>	83,2
Inflamación <sup>†</sup>	36,1
Eritema <sup>†</sup>	30,8
Prurito	4,0
Equimosis	1,6
<b>Reacciones adversas sistémicas (de 1 a 15 días posteriores a la vacunación)</b>	
Cefalea	13,2
Pirexia	6,1
Náuseas	3,2
Mareos	2,3
Fatiga	1,9

\*Datos de los Protocolos 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

<sup>†</sup>Designa una reacción adversa solicitada

N=cantidad de sujetos vacunados con seguimiento de seguridad

**Tabla 2: Reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección informadas a una frecuencia de  $\geq 1$  % para GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL en dos estudios clínicos\***

Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años		Niñas 9 a 15 años	
	GARDASIL 9 (N=7.071) %	GARDASIL (N=7.078) %	GARDASIL 9 (N=299) %	GARDASIL (N=300) %
<b>Reacciones adversas en el lugar de la inyección (1 a 5 días posteriores a la vacunación)</b>				
Dolor <sup>†</sup>	89,9	83,5	89,3	88,3
Inflamación <sup>†</sup>	40,0	28,8	47,8	36,0
Eritema <sup>†</sup>	34,0	25,6	34,1	29,3
Prurito	5,5	4,0	4,0	2,7
Equimosis	1,9	1,9	‡	‡
Masa	1,3	0,6	‡	‡
Hemorragia	1,0	0,7	1,0	2,0
Hematomas	0,9	0,6	3,7	4,7
Calor	0,8	0,5	0,7	1,7
Endurecimiento	0,8	0,2	2,0	1,0
Reacción	0,6	0,6	0,3	1,0
<b>Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días posteriores a la vacunación)</b>				
Cefalea	14,6	13,7	11,4	11,3

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Pirexia	5,0	4,3	5,0	2,7
Náuseas	4,4	3,7	3,0	3,7
Mareos	3,0	2,8	0,7	0,7
Fatiga	2,3	2,1	0,0	2,7
Diarrea	1,2	1,0	0,3	0,0
Mialgia	1,0	0,7	0,7	0,7
Dolor orofaríngeo	1,0	0,6	2,7	0,7
Dolor abdominal superior	0,7	0,8	1,7	1,3
Infección del tracto respiratorio superior	0,1	0,1	0,3	1,0

\*Los datos de las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.

†Designa una reacción adversa solicitada

\*No hay reportes de equimosis ni masa en el lugar de la inyección en el caso de las niñas.

N=cantidad de sujetos vacunados

**Reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en ensayos clínicos con GARDASIL 9**

La temperatura, el eritema, la inflamación y el dolor en el lugar de la inyección se solicitaron en la vigilancia con la tarjeta VRC por 5 días luego de cada inyección de GARDASIL 9 durante los estudios clínicos. La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron 5 días luego de cada dosis de GARDASIL 9 se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Evaluación post-dosis de las reacciones adversas sistémicas solicitadas y en el lugar de la inyección según incidencia y gravedad en todos los estudios clínicos\* (1 a 5 días posteriores a la vacunación)**

Reacción adversa sistémica solicitada	Gravedad	Dosis1 N=15.614 %	Dosis 2 N=15.243 %	Dosis 3 N=15.062 %	Cualquier Dosis N=15.676 %
Temperatura	< 37,8 °C (100,0 °F)	97,1	97,4	96,9	92,5
	≥ 37,8 °C (100,0 °F) < 38,9 °C (102,0 °F)	2,5	2,3	2,5	6,3
	≥ 38,9 °C (102,0 °F) < 39,9 °C (103,8 °F)	0,3	0,3	0,5	1,1
	≥ 39,9 °C (103,8 °F) < 40,9 °C (105,6 °F)	0,1	0,1	0,1	0,2
	≥ 40,9 °C (105,6 °F)	0,0	0,0	0,0	0,0
Reacción adversa solicitada en el lugar de la inyección	Gravedad	Dosis 1 N=15.773	Dosis 2 N=15.549	Dosis 3 N=15.378	Cualquier Dosis N=15.776
Dolor	Leve	52,3	46,7	44,4	51,1
	Moderada	10,8	15,1	16,7	28,5
	Severa	0,6	1,4	2,1	3,5
Inflamación†	Leve	9,6	14,7	17,9	24,8
	Moderada	1,7	3,7	4,6	7,3
	Severa	0,8	1,6	2,5	4,0
Eritema†	Leve	8,7	13,6	16,1	24,7
	Moderado	0,9	2,0	2,5	4,4
	Severo	0,2	0,5	1,1	1,7

\*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†La intensidad de la inflamación y del eritema se midió según el tamaño (pulgadas): Leve = 0 a ≤1; Moderado = >1 a ≤2; Severo = >2.

N=Cantidad de individuos con seguimiento de seguridad

**Experiencia en ensayos clínicos con GARDASIL 9 en individuos que ya habían sido vacunados con GARDASIL previamente**

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de GARDASIL 9 en mujeres de 12 a 26 años que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de GARDASIL. El intervalo entre la última inyección de GARDASIL y la primera inyección de GARDASIL9 osciló entre los 12 y los 36 meses aproximadamente. A los individuos se les administró GARDASIL 9 o un placebo salino, y se evaluó la



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

seguridad con vigilancia en base a la tarjeta VRC durante 14 días luego de cada inyección de GARDASIL 9 o del placebo salino aplicada a dichos individuos. Los individuos que se monitorearon incluyeron 608 sujetos que recibieron GARDASIL 9 y 305 sujetos que recibieron placebo salino. Pocos individuos (0,5 %) que recibieron GARDASIL 9 interrumpieron la administración debido a reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre las personas vacunadas con GARDASIL 9 a una frecuencia de al menos 1,0 % y también a una frecuencia mayor que la observada entre las personas vacunadas con placebo salino se muestran en la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre los individuos vacunados con GARDASIL 9 que antes habían sido vacunados con GARDASIL y que nunca habían recibido vacunación contra el VPH.

**Tabla 4: Reacciones adversas sistémicas relacionadas con la vacuna y en el lugar de la inyección informadas a una frecuencia  $\geq 1\%$  y mayor que la del placebo salino para GARDASIL 9 en mujeres de 12 a 26 años que habían sido previamente vacunadas con GARDASIL\***

Reacción Adversa	GARDASIL 9 (N=608) %	PLACEBO SALINO (N=305) %
<b>Reacciones adversas en el lugar de la inyección (1 a 5 días posteriores a la vacunación)</b>		
Dolor†	90,3	38,0
Inflamación†	49,0	5,9
Eritema†	42,3	8,5
Prurito	7,7	1,3
Hematomas	4,8	2,3
Reacción	1,3	0,3
Masa	1,2	0,7
<b>Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días posteriores a la vacunación)</b>		
Cefalea	19,6	18,0
Pirexia	5,1	1,6
Náuseas	3,9	2,0
Mareos	3,0	1,6
Dolor abdominal superior	1,5	0,7
Influenza	1,2	1,0

\*Los datos sobre GARDASIL 9 y placebo son del Protocolo 006.

†Designa una reacción adversa solicitada

N=cantidad de sujetos vacunados

### Experiencia en ensayos clínicos de administración concomitante de GARDASIL 9 con otras vacunas

En estudios clínicos, se evaluó la seguridad de GARDASIL 9 cuando se administra de forma concomitante con otras vacunas.

Se informó un aumento de la inflamación en el lugar de la inyección en el caso de GARDASIL 9 cuando ésta se administró de forma concomitante con la vacuna contra la difteria, el tétano, la tos ferina (acelular) y la poliomielitis (inactivada) (adsorbida, contenido reducido de antígenos) (dTap-IPV) o con la vacuna con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular, vacuna meningocócica (Grupos A, C, Y, y W-135) de polisacárido conjugado con toxoide diftérico adsorbida (dTap) en comparación con la vacunación no concomitante. Se informó que la mayor parte de las inflamaciones observadas en el lugar de la inyección con administración concomitante con otras vacunas fue de intensidad leve a moderada.

### 8.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las experiencias adversas posteriores a la comercialización se notificaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, por lo que no es posible estimar de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

El perfil de seguridad de GARDASIL 9 y GARDASIL son similares. La experiencia de efectos adversos posterior a la comercialización de GARDASIL es relevante para GARDASIL 9 ya que las vacunas tienen una composición similar y ambas contienen proteínas L1 del VPH de 4 de los mismos tipos del VPH.

- GARDASIL 9

Además de las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos, se han reportado espontáneamente las siguientes experiencias adversas durante el uso posterior a la aprobación de GARDASIL 9:

Trastornos del sistema nervioso: síncope a veces acompañado de movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: vómitos.

- GARDASIL

Además, se han informado espontáneamente las siguientes experiencias adversas posteriores a la comercialización de GARDASIL:

Infecciones e infestaciones: celulitis

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

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

Trastornos del sistema nervioso: encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración: astenia, escalofríos, malestar.

## 9. SOBREDOSIS

No ha habido reportes de administración de dosis de GARDASIL 9 más altas que las recomendadas.

## 10. FORMA FARMACÉUTICA

GARDASIL 9 es una suspensión para administración intramuscular disponible en viales y jeringas prellenadas de dosis única de 0,5 mL, las cuales pueden o no contener 1 o 2 agujas separadas de la jeringa prellenada.

## 11. DETALLES FARMACÉUTICOS

### 11.1 Composición

#### Principio activo

GARDASIL 9 es una preparación estéril de administración intramuscular. Cada dosis de 0,5 mL contiene proteína L1 de VPH 6, proteína L1 de VPH 11, proteína L1 de VPH 16, proteína L1 de VPH 18, proteína L1 de VPH 31, proteína L1 de VPH 33, proteína L1 de VPH 45, proteína L1 de VPH 52 y proteína L1 de VPH 58.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA**  
**HUMANO RECOMBINANTE ADSORBIDA SUSPENSIÓN INYECTABLE**  
Ingredientes inactivos (lista de excipientes)

Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna contiene ~~aluminio (como adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo), cloruro de sodio, L-histidina, policorbato 80, borato de sodio y agua para inyectables.~~  
De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

Antes de agitarse, GARDASIL 9 puede parecer un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de agitarla completamente, GARDASIL 9 es un líquido blanco opaco.

### 11.2 Almacenamiento

Almacenar en refrigerador entre 2°C-8 °C. No congelar. Proteger de la luz.

### 11.3 Precauciones especiales de almacenamiento

GARDASIL 9 se debe administrar lo antes posible una vez que se retira de refrigeración. GARDASIL 9 se puede administrar siempre que el tiempo total fuera de la refrigeración total (desviación múltiple acumulativa) (a temperaturas entre 8 °C y 25 °C) no exceda las 72 horas. También se permiten desviaciones múltiples acumulativas entre 0 °C y 2 °C siempre y cuando el tiempo total entre 0 °C y 2 °C no exceda las 72 horas. Sin embargo, estas no constituyen recomendaciones de almacenamiento.

Desechar el producto si está congelado, se observan partículas o aparece descolorido.

~~Basado en versión S-CCDS V503 / 082010 y S-CCDS V503 / 102022~~