

---

# Cervarix

**Versión 23Jun2020 EMA PA Exc.**

# Cervarix

## 1.- Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida)

## 2.- Composición Cualitativa y Cuantitativa

1 dosis (0.5 ml) contiene:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano <sup>1</sup> tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano <sup>1</sup> tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgramos
<sup>1</sup> Virus del Papiloma Humano = VPH	
<sup>2</sup> adyuvada con AS04 que contiene:	
<sup>3</sup> -O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) <sup>3</sup> 50 microgramos	
<sup>3</sup> adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) <sub>3</sub> ) en total 0.5 miligramos de Al <sup>3+</sup>	
<sup>4</sup> La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de <i>Trichoplusia ni</i> .	

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3.- Forma Farmacéutica

Suspensión inyectable.

## 4.- Datos Clínicos

### 4.1.- Indicaciones Terapéuticas

**CERVARIX** es una vacuna indicada para personas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones onco-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver secciones 4.4 y 5.1 para información importante acerca de los datos que apoyan esta indicación).

La utilización de **CERVARIX** debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### 4.2 Posología y Forma de Administración

#### Posología

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Edad en el momento de la primera inyección	Inmunización y esquema
De 9 a 14 años (inclusive)*	Dos dosis, cada una de 0.5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis
A partir de 15 años	Tres dosis, cada una de 0.5 ml, a los 0, 1, 6 meses**
*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.	
**Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2.5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.	

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo (ver sección 5.1).

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de **CERVARIX** completen el ciclo de vacunación con **CERVARIX** (ver sección 4.4).

Población pediátrica (niños < 9 años de edad)

**CERVARIX** no está recomendada para su uso en niños menores de 9 años de edad debido a que los datos de seguridad e inmunogenicidad son limitados en este grupo de edad.

#### Forma de Administración

**CERVARIX** se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también secciones 4.4 y 4.5).

**CERVARIX** no se debe administrar por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos acerca de la administración subcutánea de **CERVARIX** (ver sección 4.4).

En caso de que **CERVARIX** se administre al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5).

### 4.3.- Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4.- Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Se debe posponer la administración de **CERVARIX** en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no es una contraindicación para la vacunación.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia.

No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de **CERVARIX**.

Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, **CERVARIX** debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

**CERVARIX** sólo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. La vacuna no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix o de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección 5.1. "Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio").

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cáncer de cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que **CERVARIX** no proporcionará protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el cribado rutinario del cáncer de cérvix sigue teniendo una importancia crítica y se deberían seguir las recomendaciones locales.

La duración de la protección no ha sido totalmente establecida. No se ha establecido ni el momento ni la necesidad de una(s) dosis de recuerdo.

Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), para los que se dispone de datos de inmunogenicidad (ver sección 5.1), no hay datos sobre el uso de **CERVARIX** en sujetos con una alteración de la respuesta inmune tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en estos individuos.

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de **CERVARIX** con otras vacunas de VPH.

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

## 4.5.- Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

En todos los ensayos clínicos se excluyeron los individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la administración de la primera dosis de vacuna.

### Uso con Otras Vacunas

**CERVARIX** se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (D), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna. La administración secuencial de la vacuna combinada dTpa-IPV seguida de la administración de **CERVARIX** un mes después, tiende a producir GMT menores frente a VPH-16 y VPH-18 comparadas con las producidas cuando se administra **CERVARIX** sola. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

**CERVARIX** también se puede administrar concomitantemente con una vacuna conjugada con toxoide tetánico frente a los serogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), con una vacuna combinada antiepatitis A (inactivada) y antiepatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antiepatitis B (ADNr) (Engerix-B).

La administración de **CERVARIX** al mismo tiempo que Twinrix ha demostrado que no existe una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de VPH y hepatitis A. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue significativamente más baja con la coadministración, pero no se conoce la importancia clínica de esta observación, puesto que las tasas de seroprotección permanecen inalteradas. La proporción de sujetos que alcanzaron anticuerpos frente a HBs  $\geq$  10 mIU/ml fue del 98.3% con la vacunación concomitante y del 100% con Twinrix cuando se administra sola. Se observaron resultados similares cuando se administró **CERVARIX** concomitantemente con Engerix-B en comparación con la administración de Engerix-B sola (el 97.9% de sujetos vs el 100% alcanzaron anticuerpos anti-HBs  $\geq$  10 mIU/ml, respectivamente).

En caso de que se administre **CERVARIX** simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en sitios diferentes de inyección.

### Uso con Anticonceptivos Hormonales

Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron **CERVARIX** en los ensayos clínicos, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de **CERVARIX**.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos Ver sección 4.4

## 4.6.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Embarazo

No se han realizado ensayos clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Los datos en mujeres embarazadas, recogidos como parte de los registros de embarazos, los estudios epidemiológicos y la exposición inadvertida durante los ensayos clínicos, no son suficientes para concluir si la vacunación con **CERVARIX** afecta o no al riesgo de desenlaces adversos de la gestación, incluyendo el aborto espontáneo.

Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos incluyendo 5.387 casos en mujeres que habían recibido **CERVARIX**. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (p.ej., recién nacido normal, recién nacido con alteraciones incluyendo anomalías congénitas, nacimiento prematuro y aborto espontáneo) fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **CERVARIX** durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que estén embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas que aplacen o interrumpan la vacunación hasta la finalización del embarazo.

### Lactancia

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de **CERVARIX** a las madres.

**CERVARIX** sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad.

## 4.7.- Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8.- Reacciones Adversas

### Resumen del Perfil de Seguridad

En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79.2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), **CERVARIX** se administró a 16142 mujeres mientras que 13811 mujeres recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del estudio. En un subgrupo previamente definido de sujetos (**CERVARIX** = 8130 versus control = 5786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna. En dos ensayos clínicos en los que se incluyeron varones de 10 a 18 años, 2617 varones recibieron **CERVARIX** y fueron seguidos mediante vigilancia activa de seguridad.

La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.

### Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias:

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy Frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1.000 a <1/100)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
	Frecuentes	Picor/prurito, erupción, urticaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio
	Frecuentes	Fiebre (≥38°C)
	Poco frecuentes	Otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local
<b>Experiencia postcomercialización</b>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida*	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida*	Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)
* Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia		

En los ensayos clínicos se ha observado un perfil de seguridad similar entre sujetos con una infección anterior o actual por el VPH y sujetos negativos para ADN de VPH oncogénico o seronegativos para anticuerpos del VPH-16 y del VPH-18.

### Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

## 4.9.- Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

## 5.- Propiedades Farmacológicas

### 5.1.- Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas contra el papilomavirus, código ATC: J07BM02

#### Mecanismo de acción

**CERVARIX** es una vacuna recombinante no infecciosa adyuvada preparada a partir de la proteína principal de la cápsida L1 en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH. Puesto que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse o causar enfermedad. Los estudios en animales han mostrado que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada fundamentalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que VPH-16 y VPH-18 son responsables de, aproximadamente, el 70% de los casos de cáncer de cérvix, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH y el 78% de los casos de neoplasias anales intraepiteliales de alto grado (AIN 2/3) relacionados con VPH.

Otros tipos oncogénicos de VPH también pueden causar cánceres ano-genitales (aproximadamente el 30%). VPH-45, -31 y -33 son los 3 tipos de VPH no vacunales más comunes identificados en el carcinoma de cérvix escamoso (12.1%) y en el adenocarcinoma (8.5%).

El término "lesiones ano-genitales premalignas" que aparece en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN2/3), a la neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN2/3), a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN2/3) y a la neoplasia anal intraepitelial de alto grado (AIN 2/3).

## Ensayos clínicos

### Eficacia Clínica en Mujeres de 15 a 25 Años de Edad

La eficacia de **CERVARIX** fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados, que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad.

En el ensayo clínico de fase II (estudio HPV-001/007) se incluyeron sólo mujeres que:

Eran ADN negativas para los tipos oncogénicos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68

Eran seronegativas para VPH-16 y VPH-18 y Presentaban citología normal

La variable primaria de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18. Como variable adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración.

En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-008) se incluyeron mujeres no cribadas previamente para la infección por VPH, es decir, sin tener en cuenta la citología basal, el estatus serológico para VPH y el estatus de ADN para VPH.

La variable primaria de eficacia fue CIN2+ asociada a VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18). La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 y 3 (CIN2/3) y el adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para cáncer de cérvix. Las variables secundarias incluían infección persistente a 6 y 12 meses.

La infección persistente con una duración de al menos 6 meses también se ha demostrado que es un marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix en mujeres de 15 a 25 años de edad.

### Eficacia Profiláctica frente a la Infección por VPH-16/18 en una Población Naive a Tipos Oncogénicos de VPH.

En las mujeres vacunadas en el estudio HPV-001 (N=1.113) la eficacia fue evaluada hasta el mes 27. En el estudio HPV-007 se realizó el seguimiento de un subgrupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio HPV-001 (N=776) de hasta 6.4 años (aproximadamente 77 meses) desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5.9 años). En el grupo control del estudio HPV-001 se produjeron cinco casos de infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 (4 por VPH-16 y 1 por VPH-18) y un caso por VPH-16 en el grupo que recibió la vacuna. En el estudio HPV-007 la eficacia de **CERVARIX** frente a la infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 fue del 100% (IC del 95%: 80.5-100). Se produjeron 16 casos de infección persistente por VPH-16 y 5 casos de infección persistente por VPH-18, todos en el grupo control.

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasileña (N=437) del estudio HPV-001/007 hasta una media de 8.9 años (con una desviación estándar de 0.4 años) después de la primera dosis. Al término del estudio HPV-023, no hubo casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con VPH-16 o VPH-18 en el grupo vacunal. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso de infección persistente a 12 meses. El estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrar la diferencia entre el grupo vacunal y el grupo placebo para dichas variables.

### Eficacia Profiláctica frente a VPH-16/18 en Mujeres Naive a VPH-16 y/o VPH-18

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte por protocolo (cohorte PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de vacuna y fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado en el análisis). Esta cohorte incluyó a mujeres con citología normal o de bajo grado basalmente y sólo excluyó a mujeres con citología de alto grado (0.5% del total de la población). El recuento de los casos en la cohorte PP comenzó el día 1 tras la tercera dosis de vacuna.

En total, el 74% de las mujeres reclutadas eran naive tanto para VPH-16 como para VPH-18 (es decir, ADN negativas y seronegativas al comienzo del estudio).

En el estudio HPV-008 se han realizado dos análisis: un análisis por acumulación de eventos, realizado en el momento en el que se alcanzaron al menos 36 casos CIN2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte PP y un análisis al cierre del estudio.

La eficacia de la vacuna al cierre del estudio para la variable primaria CIN2+ se muestra en la Tabla 1. En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de **CERVARIX** frente a CIN3+ relacionadas con VPH-16/18.

**Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte PP).**

Variable VPH-16/18	Cohorte PP(1)		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(3)</sup>		
	<b>CERVARIX</b> (N = 7.338) n <sup>(2)</sup>	<b>Control</b> (N = 7.305) n	<b>% Eficacia</b> (IC del 95%)
CIN2+	5	97	94.9% (87.7 – 98.4)
CIN3 +	2	24	91.7% (66.6 – 99.1)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo  
n = número de casos

(1) PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18)

(2) incluye 4 casos de CIN2+ y 2 casos de CIN3+ en los que se identificó otro tipo oncogénico de VPH en la lesión, concomitantemente con VPH-16 o VPH-18. Estos casos están excluidos en el análisis de asignación de tipo de VPH (ver a continuación de la tabla)

(3) seguimiento medio de 40 meses post dosis 3

En el análisis por acumulación de eventos, la eficacia fue del 92.9% (IC del 96.1%: 79.9;98.3) frente a CIN2+ y del 80% (IC del 96.1%: 0.3;98.1) frente a CIN3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a CIN2+ asociada con VPH-16 y VPH-18 que alcanzó significación estadística de forma individual para cada tipo.

La investigación posterior de los casos con múltiples tipos de VPH tuvo en cuenta qué tipos de VPH detectados mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) estaban en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, además de en la lesión, para determinar los tipos de VPH que tenían más probabilidad de producir la (asignación de tipo de VPH). Este análisis *post-hoc* excluyó los casos (en el grupo vacunal y en el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente a las infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio.

Basado en el análisis *post-hoc* de asignación de tipo de VPH, en el análisis al cierre del estudio, hubo 1 caso CIN 2+ en el grupo vacunal frente a 92 casos en el grupo control (eficacia 98.9% (IC del 95%: 93.8 - 100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC del 95%: 81.8 - 100)).

En el análisis por acumulación de eventos la eficacia de la vacuna frente a CIN1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 94.1% (IC del 96.1%: 83.4 – 98.5). La eficacia de la vacuna frente a CIN1+ asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 91.7% (IC del 96.1%: 82.4 – 96.7). En el análisis al cierre del estudio, la eficacia de la vacuna, observada en la cohorte PP, frente a CIN1 asociada a VPH-16/18 fue del 92.8% (IC del 95%: 87.1 – 96.4).

En el análisis al cierre del estudio, se observaron 2 casos de VIN2+ o VaIN2+ en el grupo vacunal y 7 casos en el grupo control en la cohorte PP asociadas a VPH-16 o VPH-18. El estudio no tuvo la potencia para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo control para dichas variables.

En la Tabla 2 se presenta la eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociadas a VPH-16/18 observadas en la cohorte PP, al cierre del estudio.

**Tabla 2: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (cohorte PP)**

Variable VPH-16/18	Cohorte PP <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC del 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	35/7.182	588/7.137	94.3% (92.0 – 96.1)
Infección persistente a 12 meses	26/7.082	354/7.038	92.9% (89.4 – 95.4)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos (1) PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18) (2) seguimiento medio de 40 meses post dosis 3			

Los resultados de eficacia del análisis por acumulación de eventos fueron del 94.3% (IC del 96.1%: 91.5 – 96.3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91.4% (IC del 96.1%: 89.4 – 95.4) frente a la infección persistente a 12 meses.

### Eficacia frente a VPH-16/18 en Mujeres con Evidencia de Infección por VPH-16 o VPH-18 al Comienzo del Estudio.

No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos eran ADN positivos al comienzo del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados (ADN positivos para VPH) con uno de los tipos de VPH vacunales antes de la vacunación fueron protegidos frente a la enfermedad clínica producida por el otro tipo de VPH vacunal.

### Eficacia frente a los Tipos 16 y 18 de VPH en Mujeres con o sin Infección o Enfermedad Previa

La cohorte total de vacunación (CTV) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluyó mujeres con o sin infección presente en el momento de la vacunación y/o previa por VPH. El recuento de los casos en la CTV comenzó el día 1 tras la primera dosis.

Las estimaciones de eficacia son más bajas en la CTV debido a que esta cohorte incluye mujeres con infecciones/lesiones preexistentes en las que no se espera que CERVARIX tenga ningún impacto.

La CTV puede aproximarse a la población general de mujeres en el rango de edad de 15-25 años.

En la Tabla 3 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 observadas en la CTV.

**Tabla 3: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 (CTV)**

Variable VPH-16/18	CTV <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX (N = 8.694)	Control (N = 8.708)	% Eficacia (IC del 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60.7% (49.6 – 69.5)
CIN3+	51	94	45.7% (22.9 – 62.2)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos (1) CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes (2) seguimiento medio de 44 meses post dosis 1			

En la Tabla 4 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociada a VPH-16/18 en la CTV.

**Tabla 4: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (CTV)**

Variable VPH-16/18	CTV <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX	Control	% Eficacia (IC del 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	504/8.863	1.227/8.870	60.9% (56.6 – 64.8)
Infección persistente a 12 meses	335/8.648	767/8.671	57.5% (51.7 – 62.8)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos (1) CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes (2) seguimiento medio de 44 meses post dosis 1			

### Impacto Global de la Vacuna en la Carga de Enfermedad Cervical por VPH

En el estudio HPV-008 se comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado entre el grupo placebo y el grupo vacunal, independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión. En las CTV y CTV-naive, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5).

La CTV-naive es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que básicamente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para 14 tipos oncogénicos de VPH y seronegativas para VPH-16 y VPH-18.

**Tabla 5: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión**

	Análisis al cierre del estudio <sup>(3)</sup>				% Eficacia (IC del 95%)
	CERVARIX		Control		
	N	Casos	N	Casos	
<b>CIN2+</b>					
CTV-naive (1)	5.466	61	5.452	172	64.9% (52.7 – 74.2)
CTV(2)	8.694	287	8.708	428	33.1% (22.2 – 42.6)
<b>CIN3+</b>					
CTV-naive (1)	5.466	3	5.452	44	93.2% (78.9 – 98.7)
CTV(2)	8.694	86	8.708	158	45.6% (28.8 – 58.7)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo (1) CTV naive: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna) que básicamente tuvieron citología normal, fueron ADN negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18 (2) CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) independientemente del estatus de ADN de VPH, citología y estatus serológico basal (3) seguimiento medio de 44 meses post dosis 1					

En el análisis al cierre del estudio, CERVARIX redujo los procedimientos terapéuticos cervicales definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70.2% (IC del 95%: 57.8 – 79.3) en la CTV-naive y un 33.2% (IC del 95%: 20.8 – 43.7) en la CTV.

### Eficacia Protectora Cruzada

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada de CERVARIX frente a las variables histopatológicas y virológicas (infección persistente) frente a 12 tipos oncogénicos no vacunales de VPH. El estudio no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por tipos individuales de VPH. El análisis de la variable primaria quedó distorsionado por las co-infecciones múltiples encontradas en las lesiones CIN2+. A diferencia de las variables histopatológicas, con las variables virológicas disminuye la posibilidad de confusión debida a las infecciones múltiples que pueden encontrarse en la lesión.

Se demostró protección cruzada consistente frente a VPH-31, 33 y 45 para las variables infección persistente a 6 meses y CIN2+ en todas las cohortes del estudio.

La eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a la infección persistente a 6 meses y frente a CIN2+ asociadas a tipos oncogénicos individuales no vacunales de VPH se presenta en la Tabla 6 (cohorte PP).

**Tabla 6: Eficacia de la vacuna frente a tipos oncogénicos no vacunales de VPH**

Tipo VPH	PP(1)					
	Infección persistente a 6 meses			CIN2+		
	CERVARIX	Control	% Eficacia (IC del 95%)	CERVARIX	Control	% Eficacia (IC del 95%)
	n	n		n	n	
<b>Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)</b>						
VPH-31	58	247	76.8% (69.0 - 82.9)	5	40	87.5% (68.3 - 96.1)
VPH-33	65	117	44.8% (24.6 - 59.9)	13	41	68.3% (39.7 - 84.4)
VPH-35	67	56	-19.8% (-0.0 - 17.2)	3	8	62.5% (-0.0 - 93.6)
VPH-52	346	374	8.3% (-0.0 - 21.0)	24	33	27.6% (-0.0 - 59.1)
VPH-58	144	122	-18.3% (-0.0 - 7.7)	15	21	28.5% (-0.0 - 65.7)
<b>Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)</b>						
VPH-39	175	184	4.8% (-0.0 - 23.1)	4	16	74.9% (22.3 - 93.9)
VPH-45	24	90	73.6% (58.1 - 83.9)	2	11	81.9% (17.0 - 98.1)
VPH-59	73	68	-7.5% (-0.0 - 23.8)	1	5	80.0% (-0.0 - 99.6)
VPH-68	165	169	2.6% (-0.0 - 21.9)	11	15	26.8% (-0.0 - 69.6)
<b>Otros tipos</b>						
VPH-51	349	416	16.6% (3.6 - 27.9)	21	46	54.4% (22.0 - 74.2)
VPH-56	226	215	-5.3% (-0.0 - 13.1)	7	13	46.1% (-0.0 - 81.8)
VPH-66	211	215	2.3% (-0.0 - 19.6)	7	16	56.4% (-0.0 - 84.8)
n = número de casos (1) PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas en el mes 0 y en el mes 6 para el tipo de VPH considerado. Se calcularon los límites del intervalo de confianza de la eficacia de la vacuna. Cuando se incluye el valor cero, es decir, cuando el límite inferior del IC es <0, la eficacia no se considera estadísticamente significativa. Sólo se demostró eficacia frente a CIN3 para VPH-31 y no hubo evidencia de protección frente a AIS para ninguno de los tipos VPH.						

### Eficacia Clínica en Mujeres a Partir de 26 Años de Edad

La eficacia de CERVARIX fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (estudio HPV-015), que incluyó un total de 5.778 mujeres de 26 a 72 años de edad (mediana: 37.0 años). El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa. El análisis final se realizó a la conclusión del estudio, 7 años después de la primera vacunación.

La variable principal fue una combinación de una variable virológica y de una histopatológica: infección persistente a 6 meses y/o CIN1+ asociadas a VPH 16/18. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV, que incluyó a un subgrupo de hasta el 15% de mujeres con antecedentes de enfermedad o infección asociada a VPH (definida como dos o más citologías anormales consecutivas, colposcopia anormal o biopsia o tratamiento del cérvix tras citología anormal o alteraciones encontradas en la colposcopia). La inclusión de este subgrupo permitió la evaluación de la eficacia profiláctica en una población que puede reflejar un escenario real, dado que las mujeres adultas son el grupo de edad a las que normalmente va dirigido el cribado del cáncer de cérvix.

En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio.

No hay evidencia de si la prevención de la infección persistente que dura al menos 6 meses es un marcador subrogado significativo para la prevención del cáncer de cérvix en mujeres a partir de los 26 años de edad.

**Tabla 7: Eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio en el estudio HPV-015**

Variable	PP(1)			CTV(2)		
	CERVARIX	Control	% Eficacia (IC del 96.2%)	CERVARIX	Control	% Eficacia (IC del 96.2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>VPH-16/18</b>						
IP a 6M y/o CIN1+	7/1.852	71/1.818	90.5% (78.6 - 96.5)	93/2.768	209/2.778	56.8% (43.8 - 67.0)
IP a 6M	6/1.815	67/1.786	91.4% (79.4 - 97.1)	74/2.762	180/2.775	60% (46.4 - 70.4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83.7% (<0.0 - 99.7)	33/2.733	51/2.735	35.8% (<0.0 - 61.0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93.8% (79.9 - 98.9)	38/2.727	114/2.732	67.3% (51.4 - 78.5)
IP a 6M en sujetos seropositivos sólo al inicio	3/851	13/837	78% (15.0 - 96.4)	42/1.211	65/1.192	38.7% (6.3 - 60.4)
<b>Eficacia protectora cruzada</b>						
IP a 6M por VPH-31	10/2.073	29/2.090	65.8% (24.9 - 85.8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0.0 - 52.5)
IP a 6M por VPH-45	9/2.106	30/2.088	70.7% (34.2 - 88.4)	22/2.762	60/2.775	63.9% (38.6 - 79.6)
VPH-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78.4% (39.1 - 94.1)	34/2.727	55/2.732	38.7% (2.0 - 62.3)
VPH-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78.7% (40.1 - 94.1)	13/2.727	38/2.732	66.1% (32.7 - 84.1)
N= número de sujetos incluidos en cada grupo n= número de sujetos que notificaron al menos un acontecimiento en cada grupo IP a 6M = infección persistente a 6 meses IC = intervalo de confianza ASC-US= células atípicas de significado indeterminado (citología anormal) (1) 3 dosis de vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 (a no ser que se especifique) y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 y/o VPH-18) (2) al menos una dosis de vacuna, con independencia de su estado de ADN para VPH y estado serológico en el mes 0 (a no ser que se especifique). Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH						

La eficacia frente a  $\geq$  ASC-US (citología anormal) asociada a tipos oncogénicos no vacunales fue del 37.2% (IC del 96.2% [21.3; 50.1]) (PP).

La eficacia frente a CIN1+ con independencia del tipo de VPH detectado en la lesión fue del 22.9% (IC del 96.2% [4.8; 37.7]) (CTV).

No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad por VPH en sujetos a partir de los 25 años de edad que fueron ADN positivos y/o con citología anormal en el momento de ser incluidas en el estudio.

## Inmunogenicidad

### Respuesta Inmune a CERVARIX tras la Primovacunación

Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado a la protección frente a CIN 2 ó 3 o frente a infección persistente asociada a los tipos de VPH de la vacuna.

La respuesta de anticuerpos frente a VPH-16 y VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA directo tipo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PBNA).

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de CERVARIX ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad y en más de 800 varones de 10 a 18 años de edad.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía una Media Geométrica de los Títulos de IgG (GMT) que estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya habían aclarado una infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación.

### Persistencia de la Respuesta Inmune a CERVARIX

En el estudio HPV-001/007, que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se evaluó la respuesta inmune frente a VPH-16 y al VPH-18 hasta 76 meses después de la administración de la primera dosis de vacuna. En el estudio HPV-023 (un subgrupo del estudio HPV-001/007), se continuó evaluando la respuesta inmune hasta el mes 113. En el grupo vacunal, se obtuvieron datos de inmunogenicidad en 92 sujetos en el intervalo [M107-M113] después de la primera dosis de vacuna, con una mediana de seguimiento de 8.9 años. De estos sujetos, el 100% (IC del 95%: 96.1;100) siguieron siendo seropositivos para VPH-16 y VPH-18 en el ensayo ELISA. La GMT de IgG inducida por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzó un máximo en el mes 7 y después disminuyó hasta una meseta desde el mes 18 hasta el intervalo [M107-M113] con una GMT medida por ELISA para VPH-16 y VPH-18 que permanecía al menos 10 veces mayor que la GMT medida por ELISA observada en mujeres que ya habían aclarado una infección natural por VPH.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la observada en el estudio HPV-001. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

En otro ensayo clínico (estudio HPV-014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, las GMTs fueron menores en mujeres mayores de 25 años. En el estudio de extensión HPV-060 se realizó el seguimiento durante un periodo de 10 años, de 470 sujetos (142 con edades entre 15-25 años, 172 con edades entre 26-45 años y 156 con edades entre 46-55 años) que completaron el estudio HPV-014 y recibieron la pauta de 3 dosis. Diez años después de la administración de la primera dosis, el 100% de los sujetos del grupo de 15-25 años, el 99.2% del grupo de 26-45 años y el 96.3% del grupo de 46-55 años continuaron siendo seropositivos para VPH-16 y el 99.2%, el 93.7% y el 83.8% continuaron siendo seropositivos para VPH 18, respectivamente. En todos los grupos de edad, las GMTs

se mantuvieron al menos 5-32 veces para VPH-16 y 3-14 veces para VPH-18 por encima de las inducidas en mujeres que habían aclarado una infección natural para ambos antígenos.

## Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

En el estudio HPV-024 (un subgrupo del estudio HPV-001/007) se administró una dosis de exposición de CERVARIX a 65 sujetos con un intervalo medio de 6.8 años después de la administración de la primera dosis de vacuna. Una semana y un mes después de la dosis de exposición se observó una respuesta inmune anamnésica a VPH-16 y VPH-18 (mediante ELISA). Un mes después de la dosis de exposición, la GMT superó a la observada un mes después de las 3 dosis de primovacunación.

## Extrapolación de la Eficacia de CERVARIX de Mujeres Adultas Jóvenes a Adolescentes

En un análisis combinado (estudios HPV-029, HPV-030 y HPV-048), el 99.7% y el 100% de las mujeres de 9 años de edad seroconvirtieron para los tipos de VPH 16 y 18, respectivamente, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 1.4 y 2.4 veces más elevada en comparación con mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente.

En dos ensayos clínicos (estudios HPV-012 y HPV-013) realizados en niñas de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 2 veces más elevada en comparación con mujeres de 15 a 25 años.

En los ensayos clínicos (estudios HPV-070 y HPV-048) realizados en niñas de 9 a 14 años que reciben una pauta de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses) y en mujeres adultas jóvenes de 15 a 25 años que reciben CERVARIX según la pauta estándar de 0, 1, 6 meses, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmune tras la administración de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta tras la administración de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de CERVARIX en niñas de 9 a 14 años de edad.

## Duración de la Respuesta Inmune en Mujeres a Partir de 26 Años de Edad

En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-015) realizado en mujeres a partir de 26 años de edad todos los sujetos seroconvirtieron un mes después de la tercera dosis. En el mes 84, es decir, 78 meses después de completar el esquema vacunal, el 99.3% y el 95.9% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 respectivamente. Todas las mujeres inicialmente seropositivas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18. Los títulos de anticuerpos alcanzaron su valor máximo en el mes 7 y, a partir de ese momento, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18, siendo el momento en el que se estabilizan y alcanzan una meseta que se prolonga hasta el mes 84.

## Inmunogenicidad en Varones de 10 a 18 Años de Edad

La inmunogenicidad en varones fue evaluada en 2 ensayos clínicos: HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos demostraron una inmunogenicidad comparable entre varones y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 y los niveles de GMT fueron no inferiores a los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad en el estudio HPV-012.

## Extrapolación de la Eficacia Clínica frente a las Lesiones y Cánceres Anales

No se ha realizado ningún estudio para evaluar la eficacia de CERVARIX frente a las lesiones anales premalignas. Sin embargo, los estudios realizados en niñas de 9 a 14 años (estudio HPV-071) y en mujeres de 18 a 45 años (estudio HPV-010) han demostrado, de forma consistente, que la respuesta inmune obtenida con CERVARIX es superior a la obtenida con el comparador, para el que los datos de eficacia frente a las lesiones anales premalignas han demostrado protección de forma concluyente.

## Inmunogenicidad en Mujeres Infectadas por el VIH

Dos ensayos clínicos evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de CERVARIX:

- En el estudio HPV-020, realizado en Sudáfrica, se administró CERVARIX a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por el VIH (estudio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad).
- El estudio HPV-019, un estudio comparativo de CERVARIX con la vacuna VPH tetravalente, se llevó a cabo en 289 mujeres no infectadas por el VIH (cohorte PP = 157) y en 257 mujeres infectadas por el VIH (cohorte PP = 166) de entre 15 y 25 años de edad, en Brasil, Estonia, India y Tailandia.

Al inicio del estudio, los sujetos infectados por el VIH en ambos estudios debían: ser asintomáticos independientemente de su estado clínico previo; tener carga viral indetectable (es decir, carga viral < 400 copias/ml) durante al menos seis meses si estaban sometidos a terapia antirretroviral (TAR) (HPV-020) o durante al menos un año si estaban sometidos a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) (HPV-019); no estar diagnosticados de tuberculosis activa (TB) o en tratamiento frente a TB. Exclusivamente para el estudio HPV-019: tener un recuento de células CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup>.

En ambos estudios, la seroconversión al mes 7 en los sujetos infectados por el VIH que recibieron CERVARIX fue del 100% para ambos antígenos en la cohorte PP. En el HPV-019, la seropositividad al mes 24 tras la vacunación con CERVARIX fue del 100% para los anticuerpos anti-VPH-16 y > 96% para los anticuerpos anti VPH-18, con una media geométrica de la concentración (GMC) más de 12 veces superior a la respuesta tras la infección natural por el VPH.

En ambos estudios, las GMCs de anticuerpos en los sujetos infectados por el VIH fueron inferiores a las de los sujetos VIH negativos (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). En el HPV-019, se demostró la superioridad de las respuestas inmunes (ratios de las GMT de anticuerpos neutralizantes) de CERVARIX, en comparación con la vacuna VPH tetravalente, para ambos antígenos VPH-16 y VPH-18 al mes 7 en sujetos infectados por el VIH. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se dispone de datos de eficacia clínica sobre la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH.

El perfil de reactividad y seguridad de CERVARIX observado en las mujeres infectadas por el VIH fue acorde con el perfil de seguridad conocido en los sujetos sanos (ver sección 4.8).

## 5.2.- Propiedades Farmacocinéticas

No aplica.

## 5.3.- Datos Preclínicos sobre Seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del periodo de lactancia).

Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana.

## 6.- Datos Farmacéuticos

### 6.1.- Lista de Excipientes

Cloruro de sodio (NaCl)

Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)

Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

## 6.2.- Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## 6.3.- Periodo de Validez

4 años.

Una vez fuera de la nevera, **CERVARIX** debe administrarse lo antes posible.

Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad cuando se almacena fuera de la nevera hasta 3 días a una temperatura de entre 8°C y 25°C o hasta 1 día a una temperatura de entre 25°C y 37°C. Si no se ha utilizado transcurrido este periodo, desechar la vacuna.

## 6.4.- Precauciones Especiales de Conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

## 6.5.- Naturaleza y contenido del envase

### Jeringa Prellenada

0.5 ml de suspensión en una jeringa prellenada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) con o sin agujas.

Tamaños de envase de 1 y 10 jeringas prellenadas con o sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6.- Precauciones Especiales de Eliminación y Otras

### Manipulaciones

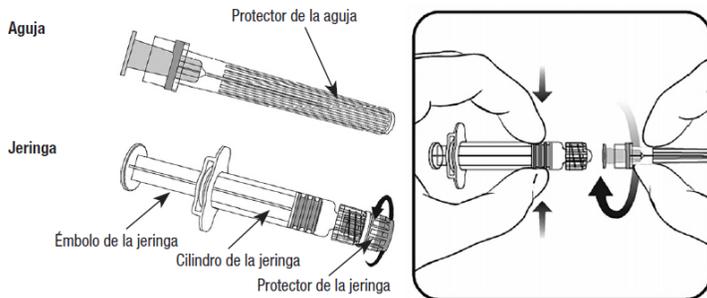
#### Jeringa Prellenada

Tras el almacenamiento de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido de la jeringa antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

## Instrucciones para la Administración de la Vacuna en Jeringa Prellenada



1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).
2. Inserte la aguja en la jeringa y, a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.
3. Quite el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.
4. Administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**CERVARIX, Twinrix y Havrix son marcas comerciales del Grupo de Compañías GSK.**

Version:

Exclusiva Panamá, basada en último resumen de características de la EMA bajado el 23 de Junio 2020.

**GSK group of companies**

Fabricante:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Bélgica

Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00