

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable

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 ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
---	----------------

³ adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	en total 0,5 miligramos de Al ³⁺
---	---

⁴La 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 *Trichoplusia ni*.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cervarix es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix 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

Cervarix no está recomendada para uso en niñas de menos de 9 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad 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).

4.3 Contraindicaciones

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

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.

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.

Cervarix 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.

Cervarix es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. Cervarix 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 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 limitados 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.

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 se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis 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 ≥ 10 mUI/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 ≥ 10 mUI/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 de eficacia, 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

Como con otras vacunas, cabe esperar que no se alcance una respuesta adecuada en pacientes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora.

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.

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 16.142 sujetos mientras que 13.811 sujetos 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 = 8.130 versus control = 5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna.

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.

Listado 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- *Datos de los ensayos clínicos*

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: picor/prurito, erupción, urticaria

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy Frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio

Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local

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.

- *Datos postcomercialización*

Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)

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 incluido en el [Anexo V](#).

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 cápside 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 y del 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos de VPH

también pueden causar cáncer de cérvix (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 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) y a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN2/3).

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.

Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve 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 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 naïve 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 naïve 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 ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
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 96,1%: 79,9;98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC 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 producirla (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 95%: 93,8;100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 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 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 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 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 asociados 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 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 96,1%: 91,5;96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Control (N = 8.708)	% Eficacia (IC 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 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-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5).

La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente 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 ⁽³⁾				
	Cervarix		Control		% Eficacia (IC 95%)
	N	Casos	N	Casos	
CIN2+					
CTV-naïve ⁽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)
CIN3+					
CTV-naïve ⁽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 naïve: 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 definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC 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 coinfecciones 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 al 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

PP ⁽¹⁾						
Tipo VPH	Infección persistente a 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 95%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)						
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;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
VPH-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
VPH-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)						
VPH-39	175	184	4,8% (<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;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
VPH-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Otros tipos						
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;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
VPH-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<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 5.777 mujeres a partir de 26 años de edad. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa, y permitió el reclutamiento de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH. Se realizó un análisis intermedio una vez que todos los sujetos completaron la visita correspondiente al mes 48 del estudio. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV.

En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses asociada a VPH-16/18 (marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix):

Tabla 7: Eficacia de la vacuna frente a IP a 6M asociada a VPH-16/18 en las cohortes PP y CTV

Variable	Cohorte PP ⁽¹⁾			CTV ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP a 6M	6/1.859	34/1.822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2.767	132/2.776	47% (25,4; 62,7)

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
⁽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 y/o VPH-18)
⁽²⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH y estatus serológico en el mes 0. Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) para el VPH-31 y del 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) para el VPH-45 en la cohorte PP (3 dosis de la vacuna, ADN negativas en los meses 0 y 6 para el tipo de VPH correspondiente).

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 23,2% (IC 97,7% [-23,3; 52,5]) para el VPH-31 y del 67,7% (IC 97,7% [35,9; 84,9]) para el VPH-45 en la CTV.

Inmunogenicidad

Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacuna

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 al 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.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a 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 al 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 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 fueron seropositivos para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, la GMT fue menor en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

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 en 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.

Inmunogenicidad 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, en el mes 48, es decir, 42 meses después de completar el esquema vacunal, el 100% y el 99,4% 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 48.

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

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 (estadio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). Todos los sujetos fueron seropositivos para VPH-16 y VPH-18 mediante ELISA un mes después de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para VPH-16 y VPH-18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs fueron menores en el grupo infectado por el VIH (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se realizó la determinación de anticuerpos funcionales. No se dispone de información acerca de la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH.

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 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
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 que, cuando los envases monodosis se almacenan fuera de la nevera, son estables 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.

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

0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio de tipo I) de 1 dosis con un tapón (goma de butilo).

Tamaños de envase de 1, 10 y 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Se debe examinar visualmente el contenido del vial 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.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 2007

Fecha de la última renovación: 17 Septiembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable, multidosis
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 ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
---	----------------

³ adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	en total 0,5 miligramos de Al ³⁺
---	---

⁴La 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 *Trichoplusia ni*.

Es un envase multidosis. Para consultar el número de dosis por vial, ver sección 6.5.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.
Suspensión blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cervarix es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix 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

Cervarix no está recomendada para uso en niñas de menos de 9 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad 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).

4.3 Contraindicaciones

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

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.

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.

Cervarix 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 del 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.

Cervarix es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. Cervarix 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 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 limitados 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.

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 se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis 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 ≥ 10 mUI/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 ≥ 10 mUI/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 de eficacia, 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

Como con otras vacunas, cabe esperar que no se alcance una respuesta adecuada en pacientes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora.

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.

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 16.142 sujetos mientras que 13.811 sujetos recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del ensayo. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix = 8.130 versus control = 5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna.

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.

Listado 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- *Datos de los ensayos clínicos*

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: picor/prurito, erupción, urticaria

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy Frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio

Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local

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.

- *Datos postcomercialización*

Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)

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 incluido en el [Anexo V](#).

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 cápside 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 y del 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos de VPH

también pueden causar cáncer de cérvix (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 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) y a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN2/3).

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.

Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve 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 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 naïve 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 naïve 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 ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
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 96,1%: 79,9;98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC 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 producirla (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 95%: 93,8; 100)) y ningún caso CIN3 o AIS en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 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 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 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 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 asociados 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 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 96,1%: 91,5;96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC 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 ensayo. 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Control (N = 8.708)	% Eficacia (IC 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 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-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5).

La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente 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 ⁽³⁾				
	Cervarix		Control		% Eficacia (IC 95%)
	N	Casos	N	Casos	
CIN2+					
CTV-naïve (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)
CIN3+					
CTV-naïve (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 naïve: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna) que basalmente 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 definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC 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 coinfecciones 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 al 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

PP ⁽¹⁾						
Tipo VPH	Infección persistente a 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 95%)	Cervari x	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)						
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;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
VPH-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
VPH-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)						
VPH-39	175	184	4,8% (<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;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
VPH-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Otros tipos						
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;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
VPH-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<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 5.777 mujeres a partir de 26 años de edad. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa, y permitió el reclutamiento de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH. Se realizó un análisis intermedio una vez que todos los sujetos completaron la visita correspondiente al mes 48 del estudio. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV.

En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses asociada a VPH-16/18 (marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix):

Tabla 7: Eficacia de la vacuna frente a IP a 6M asociada a VPH-16/18 en las cohortes PP y CTV

Variable	Cohorte PP ⁽¹⁾			CTV ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP a 6M	6/1.859	34/1.822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2.767	132/2.776	47% (25,4; 62,7)

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
⁽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 y/o VPH-18)
⁽²⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH y estatus serológico en el mes 0. Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) para el VPH-31 y del 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) para el VPH-45 en la cohorte PP (3 dosis de la vacuna, ADN negativas en los meses 0 y 6 para el tipo de VPH correspondiente).

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 23,2% (IC 97,7% [-23,3; 52,5]) para el VPH-31 y del 67,7% (IC 97,7% [35,9; 84,9]) para el VPH-45 en la CTV.

Inmunogenicidad

Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacuna

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 al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo directo 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.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a 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 al 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 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 fueron seropositivos para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, la GMT fue menor en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

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 en 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.

Inmunogenicidad 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, en el mes 48, es decir, 42 meses después de completar el esquema vacunal, el 100% y el 99,4% 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 48.

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

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 (estadio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). Todos los sujetos fueron seropositivos para VPH-16 y VPH-18 mediante ELISA un mes después de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para VPH-16 y VPH-18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs fueron menores en el grupo infectado por el VIH (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se realizó la determinación de anticuerpos funcionales. No se dispone de información acerca de la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH.

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 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
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 que, cuando los envases multidosis se almacenan fuera de la nevera, son estables 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.

Se recomienda usar inmediatamente después de la primera apertura. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Si no se usa en las 6 horas siguientes debe desecharse.

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.

Para las condiciones de conservación de la vacuna después de la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de suspensión en un vial (vidrio de tipo I) de 2 dosis con un tapón (goma de butilo).

Tamaños de envase de 1, 10 y 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Se debe examinar visualmente el contenido del vial 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.

Cuando se use un vial multidosis, se debe extraer cada dosis de 0,5 ml usando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar las precauciones necesarias para evitar la contaminación del contenido.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 2007

Fecha de la última renovación: 17 Septiembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada
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 ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
---	----------------

³ adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	en total 0,5 miligramos de Al ³⁺
---	---

⁴La 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 *Trichoplusia ni*.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
Suspensión blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cervarix es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix 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

Cervarix no está recomendada para uso en niñas de menos de 9 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad 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).

4.3 Contraindicaciones

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

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.

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.

Cervarix 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.

Cervarix es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. Cervarix no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix 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 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 limitados 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.

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 se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis 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 ≥ 10 mUI/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 ≥ 10 mUI/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 de eficacia, 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

Como con otras vacunas, cabe esperar que no se alcance una respuesta adecuada en pacientes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora.

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.

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 16.142 sujetos mientras que 13.811 sujetos recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del ensayo. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix = 8.130 versus control = 5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna.

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.

Listado 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- *Datos de los ensayos clínicos*

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: picor/prurito, erupción, urticaria

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy Frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio

Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local

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.

- *Datos postcomercialización*

Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)

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 incluido en el [Anexo V](#).

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 cápside 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 y del 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos de VPH

también pueden causar cáncer de cérvix (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 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) y a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN2/3).

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.

Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve 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 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 naïve 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 naïve 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 ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
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 96,1%: 79,9;98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC 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 producirla (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 95%: 93,8; 100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 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 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 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 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 asociados 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 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 96,1%: 91,5;96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Control (N = 8.708)	% Eficacia (IC 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 ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 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-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5).

La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente 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 ⁽³⁾				
	Cervarix		Control		% Eficacia (IC 95%)
	N	Casos	N	Casos	
CIN2+					
CTV-naïve (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)
CIN3+					
CTV-naïve (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 naïve: 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 definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC 95%: 20,8;43,7) en la CTV.

Eficacia protectora cruzada

En el ensayo 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 ensayo 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 coinfecciones 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 al 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

PP ⁽¹⁾						
Tipo VPH	Infección persistente a 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 95%)	Cervari x	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)						
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;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
VPH-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
VPH-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)						
VPH-39	175	184	4,8% (<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;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
VPH-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Otros tipos						
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;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
VPH-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<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 5.777 mujeres a partir de 26 años de edad. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa, y permitió el reclutamiento de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH. Se realizó un análisis intermedio una vez que todos los sujetos completaron la visita correspondiente al mes 48 del estudio. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV.

En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses asociada a VPH-16/18 (marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix):

Tabla 7: Eficacia de la vacuna frente a IP a 6M asociada a VPH-16/18 en las cohortes PP y CTV

Variable	Cohorte PP ⁽¹⁾			CTV ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP a 6M	6/1.859	34/1.822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2.767	132/2.776	47% (25,4; 62,7)

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
⁽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 y/o VPH-18)
⁽²⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH y estatus serológico en el mes 0. Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) para el VPH-31 y del 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) para el VPH-45 en la cohorte PP (3 dosis de la vacuna, ADN negativas en los meses 0 y 6 para el tipo de VPH correspondiente).

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 23,2% (IC 97,7% [-23,3; 52,5]) para el VPH-31 y del 67,7% (IC 97,7% [35,9; 84,9]) para el VPH-45 en la CTV.

Inmunogenicidad

Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacuna

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 al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo directo 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.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a 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 al 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 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 fueron seropositivos para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, la GMT fue menor en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

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 en 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.

Inmunogenicidad 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, en el mes 48, es decir, 42 meses después de completar el esquema vacunal, el 100% y el 99,4% 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 48.

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

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 (estadio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). Todos los sujetos fueron seropositivos para VPH-16 y VPH-18 mediante ELISA un mes después de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para VPH-16 y VPH-18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs fueron menores en el grupo infectado por el VIH (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se realizó la determinación de anticuerpos funcionales. No se dispone de información acerca de la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH.

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 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
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 que, cuando los envases monodosis se almacenan fuera de la nevera, son estables 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.

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

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) con o sin agujas.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

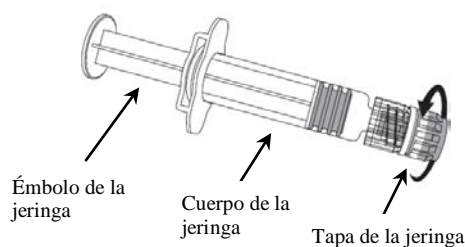
Tras el almacenamiento de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

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.

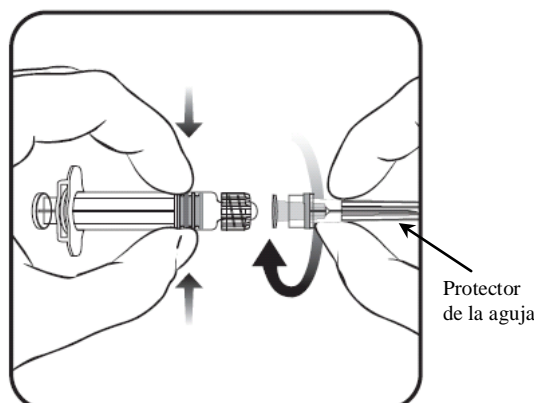
La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna en jeringa precargada

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 2007
Fecha de la última renovación: 17 Septiembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Parc de la Noire Epine
rue Flemming
20-1300 Wavre
Bélgica

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Modulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
VIAL MONODOSIS, ENVASE DE 1, 10, 100**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 del VPH tipo 16 ^{1,2}	20 microgramos
Proteína L1 del VPH tipo 18 ^{1,2}	20 microgramos

¹ adyuvada con AS04 que contiene: 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ²	50 microgramos
---	----------------

² adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	en total 0,5 miligramos de Al ³⁺
---	---

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable
1 vial
1 dosis (0,5 ml)

10 viales
10 x 1 dosis (0,5 ml)

100 viales
100 x 1 dosis (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar esta vacuna
Vía intramuscular
Agitar antes de usar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con la normativa local

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/001 – envase de 1
EU/1/07/419/002 – envase de 10
EU/1/07/419/003 – envase de 100

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
VIAL MULTIDOSIS, ENVASE DE 1, 10, 100**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable, multidosis
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 del VPH tipo 16 ^{1,2}	20 microgramos
Proteína L1 del VPH tipo 18 ^{1,2}	20 microgramos

¹ adyuvada con AS04 que contiene: 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ²	50 microgramos
---	----------------

² adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	en total 0,5 miligramos de Al ³⁺
---	---

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable
1 vial
2 dosis (1 ml)

10 viales
10 x 2 dosis (1 ml)

100 viales
100 x 2 dosis (1 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar esta vacuna
Vía intramuscular
Agitar antes de usar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Usar inmediatamente después de la primera apertura o en las 6 horas siguientes si se conserva en nevera

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con la normativa local

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/010 – envase de 1
EU/1/07/419/011 – envase de 10
EU/1/07/419/012 – envase de 100

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
JERINGA PRECARGADA CON O SIN AGUJA, ENVASE DE 1, 10**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 del VPH tipo 16 ^{1,2}	20 microgramos
Proteína L1 del VPH tipo 18 ^{1,2}	20 microgramos

¹ adyuvada con AS04 que contiene: 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ²	50 microgramos
---	----------------

² adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	en total 0,5 miligramos de Al ³⁺
---	---

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable en jeringa precargada
1 jeringa precargada
1 dosis (0,5 ml)

10 jeringas precargadas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 jeringa precargada + 1 aguja
1 dosis (0,5 ml)

10 jeringas precargadas + 10 agujas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 jeringa precargada + 2 agujas
1 dosis (0,5 ml)

10 jeringas precargadas + 20 agujas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar esta vacuna
Vía intramuscular
Agitar antes de usar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con la normativa local

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/008 – envase de 1 sin aguja
EU/1/07/419/009 – envase de 10 sin aguja
EU/1/07/419/004 – envase de 1 con 1 aguja
EU/1/07/419/006 – envase de 10 con 10 agujas
EU/1/07/419/005 – envase de 1 con 2 agujas
EU/1/07/419/007 – envase de 10 con 20 agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DEL VIAL MONODOSIS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cervarix
Suspensión inyectable

IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DEL VIAL MULTIDOSIS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cervarix
Suspensión inyectable

IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 dosis (1 ml)

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cervarix
Suspensión inyectable en jeringa precargada

IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cervarix suspensión inyectable

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cervarix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Cervarix
3. Cómo administrar Cervarix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cervarix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cervarix y para qué se utiliza

Cervarix es una vacuna que está indicada para proteger a las mujeres a partir de los 9 años frente a las enfermedades causadas por la infección por los Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen:

- cáncer de cérvix (es decir, de cuello del útero o matriz),
- lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cambios en las células del cuello del útero, de la vulva y de la vagina que tienen riesgo de convertirse en cáncer).

Los tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) contenidos en la vacuna (tipos 16 y 18) son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello del útero y del 70% de las lesiones precancerosas de la vulva y de la vagina relacionadas con VPH. Otros tipos de VPH también pueden causar cáncer de cérvix. Cervarix no protege frente a todos los tipos de VPH.

Cuando se vacuna a una mujer con Cervarix, el sistema inmunitario (el sistema de defensa natural del organismo) genera anticuerpos frente a los VPH tipos 16 y 18. En los ensayos clínicos Cervarix ha demostrado que previene las enfermedades relacionadas con el VPH en mujeres a partir de los 15 años de edad. Cervarix también estimula la producción de anticuerpos en mujeres de 9 a 14 años de edad.

Cervarix no es infecciosa y, por tanto, no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cervarix no se utiliza para curar enfermedades relacionadas con el VPH que ya estén presentes en el momento de la vacunación.

Cervarix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Cervarix

Cervarix no debe administrarse

- si es alérgica a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua
- si tiene una infección grave con fiebre alta. Puede ser necesario que posponga la vacunación hasta que se recupere. Una infección de poca importancia, como un resfriado, no debería ser un problema para la vacunación, pero antes de vacunarse coménteselo a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a recibir Cervarix:

- si tiene un problema de coagulación o le aparecen cardenales con facilidad
- si tiene alguna enfermedad que reduzca su resistencia a la infección, como una infección por el VIH.

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo (especialmente en los adolescentes), por lo que debe informar a su médico o enfermero si usted o su hija se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Como todas las vacunas, puede que Cervarix no proteja completamente a todas las personas que se vacunen.

Cervarix no protege de las enfermedades causadas por la infección por los tipos 16 ó 18 del VPH si en el momento de la vacunación los sujetos ya están infectados por los tipos 16 ó 18 del Virus del Papiloma Humano.

Aunque la vacunación puede protegerle frente al cáncer de cuello del útero, no es un sustituto de la exploración ginecológica rutinaria del cuello del útero. Usted debe seguir los consejos de su médico respecto a la realización de citologías de cuello del útero/prueba de Papanicolaou (prueba para detectar los cambios en las células del cuello del útero causados por una infección por VPH) y a la utilización de medidas preventivas y protectoras.

Como Cervarix no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano, debe continuar tomando las precauciones apropiadas para evitar el contagio del VPH y de las enfermedades de transmisión sexual.

Cervarix no protege frente a otras enfermedades que no estén causadas por el Virus del Papiloma Humano.

Uso de Cervarix con otros medicamentos

Cervarix puede administrarse 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), o con una vacuna combinada antihepatitis A y antihepatitis B (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis B (Engerix B), en un lugar de inyección diferente (otra parte de su cuerpo, por ejemplo, otro brazo) en la misma visita.

Puede que Cervarix no tenga un efecto óptimo si usted usa medicamentos que supriman el sistema inmune.

En los estudios clínicos, la utilización de anticonceptivos orales (por ejemplo, la píldora) no disminuyó la protección obtenida por Cervarix.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento o si ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, se ha quedado embarazada durante el periodo de vacunación o está intentando quedarse embarazada se recomienda que posponga o interrumpa la vacunación hasta la finalización del embarazo.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Cervarix afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, no conduzca o maneje máquinas si no se encuentra bien.

3. Cómo administrar Cervarix

Cómo se administra la vacuna

El médico o el enfermero le administrará Cervarix mediante una inyección en el músculo de la parte superior del brazo.

Cuánto se administra

Cervarix está indicada en mujeres de 9 años de edad en adelante.

El número total de inyecciones que recibirá dependerá de su edad en el momento de la primera inyección.

Si tiene entre 9 y 14 años

Recibirá 2 inyecciones:

Primera inyección: en la fecha elegida.

Segunda inyección: entre 5 y 13 meses después de la primera inyección.

Si tiene 15 años o más

Recibirá 3 inyecciones:

Primera inyección: en la fecha elegida.

Segunda inyección: 1 mes después de la primera inyección.

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección.

En caso necesario, el esquema de vacunación puede ser más flexible. Consulte a su médico para más información.

Una vez administrada la primera dosis de Cervarix, se recomienda que se utilice Cervarix (y no otra vacuna frente al VPH) para completar el esquema de vacunación.

No se recomienda el uso de Cervarix en niñas menores de 9 años de edad.

La vacuna nunca debe inyectarse en una vena.

Si olvidó una dosis

Es importante que siga las instrucciones indicadas por su médico o enfermero en relación a las visitas posteriores. Si olvida volver a su médico en la cita programada, pida consejo a su médico.

Si no termina el ciclo completo de vacunación (dos o tres inyecciones, dependiendo de su edad en el momento de la vacunación), puede que no obtenga el mejor efecto y protección de la vacunación.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que ocurrieron durante los ensayos clínicos con Cervarix fueron:

- ◆ Muy frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en más de 1 por cada 10 dosis de vacuna):
 - dolor o molestias en el lugar de la inyección
 - enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección
 - dolor de cabeza
 - dolores musculares, sensibilidad o debilidad muscular (no causados por el ejercicio físico)
 - cansancio.
- ◆ Frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 10 pero en más de 1 por cada 100 dosis de vacuna):
 - síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
 - picor, enrojecimiento de la piel y erupción cutánea, habón urtical (urticaria)
 - dolor en las articulaciones
 - fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).
- ◆ Poco frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 100 pero más de 1 por cada 1.000 dosis de vacuna):
 - infección en las vías respiratorias superiores (infección de nariz, garganta o tráquea)
 - mareo
 - otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, hormigueo o adormecimiento de la zona.

Los efectos adversos observados durante la comercialización de Cervarix incluyen:

- reacciones alérgicas. Éstas se pueden reconocer por:
 - erupción cutánea con picor en manos y pies,
 - hinchazón de los ojos y la cara,
 - dificultad para respirar o tragar,
 - descenso repentino en la presión sanguínea y pérdida de consciencia.Normalmente estas reacciones aparecerán antes de abandonar la consulta del médico. Sin embargo, si su hija padece cualquiera de estos síntomas debe contactar urgentemente con un médico.
- hinchazón de los ganglios del cuello, de las axilas o de la ingle
- desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o rigidez.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en**

el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cervarix

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cervarix

- Los principios activos son:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
--	----------------

³ adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	0,5 miligramos de Al ³⁺ en total
---	---

⁴Proteína L1 en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas del insecto *Trichoplusia ni*.

- Los demás componentes son: cloruro de sodio (NaCl), dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH₂PO₄·2 H₂O) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable.

Cervarix es una suspensión blanca turbia.

Cervarix está disponible en viales de 1 dosis (0,5 ml) en envases de 1, 10 y 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible. Sin embargo se ha demostrado que, cuando los envases monodosis se almacenan fuera de la nevera, son estables 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.

Durante la conservación del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración.

En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, debe desechar la vacuna.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

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.

Prospecto: información para el usuario

Cervarix suspensión inyectable, multidosis

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cervarix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Cervarix
3. Cómo administrar Cervarix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cervarix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cervarix y para qué se utiliza

Cervarix es una vacuna que está indicada para proteger a las mujeres a partir de los 9 años frente a las enfermedades causadas por la infección por los Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen:

- cáncer de cérvix (es decir, de cuello del útero o matriz),
- lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cambios en las células del cuello del útero, de la vulva y de la vagina que tienen riesgo de convertirse en cáncer).

Los tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) contenidos en la vacuna (tipos 16 y 18) son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello del útero y del 70% de las lesiones precancerosas de la vulva y de la vagina relacionadas con VPH. Otros tipos del VPH pueden causar también cáncer de cérvix. Cervarix no protege frente a todos los tipos del VPH.

Cuando se vacuna a una mujer con Cervarix, el sistema inmunitario (el sistema de defensa natural del organismo) genera anticuerpos frente a los VPH tipos 16 y 18. En los ensayos clínicos Cervarix ha demostrado que previene las enfermedades relacionadas con el VPH en mujeres a partir de los 15 años de edad. Cervarix también estimula la producción de anticuerpos en mujeres de 9 a 14 años de edad.

Cervarix no es infecciosa y, por tanto, no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cervarix no se utiliza para curar enfermedades relacionadas con el VPH que ya estén presentes en el momento de la vacunación.

Cervarix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Cervarix

Cervarix no debe administrarse

- si es alérgica a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua
- si tiene una infección grave con fiebre alta. Puede ser necesario que posponga la vacunación hasta que se recupere. Una infección de poca importancia, como un resfriado, no debería ser un problema para la vacunación, pero antes de vacunarse coménteselo a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a recibir Cervarix:

- si tiene un problema de coagulación o le aparecen cardenales con facilidad
- si tiene alguna enfermedad que reduzca su resistencia a la infección, como una infección por el VIH.

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo (especialmente en los adolescentes), por lo que debe informar a su médico o enfermero si usted o su hija se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Como todas las vacunas, puede que Cervarix no proteja completamente a todas las personas que se vacunen.

Cervarix no protege de las enfermedades causadas por la infección por los tipos 16 ó 18 del VPH si en el momento de la vacunación los sujetos ya están infectados por los tipos 16 ó 18 del Virus del Papiloma Humano.

Aunque la vacunación puede protegerle frente al cáncer de cuello del útero, no es un sustituto de la exploración ginecológica rutinaria del cuello del útero. Usted debe seguir los consejos de su médico respecto a la realización de citologías de cuello del útero/prueba de Papanicolaou (prueba para detectar los cambios en las células del cuello del útero causados por una infección por VPH) y a la utilización de medidas preventivas y protectoras.

Como Cervarix no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano, debe continuar tomando las precauciones apropiadas para evitar el contagio del VPH y de las enfermedades de transmisión sexual.

Cervarix no protege frente a otras enfermedades que no estén causadas por el Virus del Papiloma Humano.

Uso de Cervarix con otros medicamentos

Cervarix puede administrarse 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), o con una vacuna combinada antihepatitis A y antihepatitis B (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis B (Engerix B), en un lugar de inyección diferente (otra parte de su cuerpo, por ejemplo, otro brazo) en la misma visita.

Puede que Cervarix no tenga un efecto óptimo si usted usa medicamentos que supriman el sistema inmune.

En los estudios clínicos, la utilización de anticonceptivos orales (por ejemplo, la píldora) no disminuyó la protección obtenida por Cervarix.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento o si ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, se ha quedado embarazada durante el periodo de vacunación o está intentando quedarse embarazada se recomienda que posponga o interrumpa la vacunación hasta la finalización del embarazo.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Cervarix afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, no conduzca o maneje máquinas si no se encuentra bien.

3. Cómo administrar Cervarix

Cómo se administra la vacuna

El médico o el enfermero le administrará Cervarix mediante una inyección en el músculo de la parte superior del brazo.

Cuánto se administra

Cervarix está indicada en mujeres de 9 años de edad en adelante.

El número total de inyecciones que recibirá dependerá de su edad en el momento de la primera inyección.

Si tiene entre 9 y 14 años

Recibirá 2 inyecciones:

Primera inyección: en la fecha elegida.

Segunda inyección: entre 5 y 13 meses después de la primera inyección.

Si tiene 15 años o más

Recibirá 3 inyecciones:

Primera inyección: en la fecha elegida.

Segunda inyección: 1 mes después de la primera inyección.

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección.

En caso necesario, el esquema de vacunación puede ser más flexible. Consulte a su médico para más información.

Una vez administrada la primera dosis de Cervarix, se recomienda que se utilice Cervarix (y no otra vacuna frente al VPH) para completar el esquema de vacunación.

No se recomienda el uso de Cervarix en niñas menores de 9 años de edad.

La vacuna nunca debe inyectarse en una vena.

Si olvidó una dosis

Es importante que siga las instrucciones indicadas por su médico o enfermero en relación a las visitas posteriores. Si olvida volver a su médico en la cita programada, pida consejo a su médico.

Si no termina el ciclo completo de vacunación (dos o tres inyecciones, dependiendo de su edad en el momento de la vacunación), puede que no obtenga el mejor efecto y protección de la vacunación.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que ocurrieron durante los ensayos clínicos con Cervarix fueron:

- ◆ Muy frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en más de 1 por cada 10 dosis de vacuna):
 - dolor o molestias en el lugar de la inyección
 - enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección
 - dolor de cabeza
 - dolores musculares, sensibilidad o debilidad muscular (no causados por el ejercicio físico)
 - cansancio.
- ◆ Frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 10 pero en más de 1 por cada 100 dosis de vacuna):
 - síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
 - picor, enrojecimiento de la piel y erupción cutánea, habón urticarial (urticaria)
 - dolor en las articulaciones
 - fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).
- ◆ Poco frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 100 pero más de 1 por cada 1.000 dosis de vacuna):
 - infección en las vías respiratorias superiores (infección de nariz, garganta o tráquea)
 - mareo
 - otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, hormigueo o adormecimiento de la zona.

Los efectos adversos observados durante la comercialización de Cervarix incluyen:

- reacciones alérgicas. Éstas se pueden reconocer por:
 - erupción cutánea con picor en manos y pies,
 - hinchazón de los ojos y la cara,
 - dificultad para respirar o tragar,
 - descenso repentino en la presión sanguínea y pérdida de consciencia.Normalmente estas reacciones aparecerán antes de abandonar la consulta del médico. Sin embargo, si su hija padece cualquiera de estos síntomas debe contactar urgentemente con un médico.
- hinchazón de los ganglios del cuello, de las axilas o de la ingle
- desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o rigidez.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en**

el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cervarix

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Se recomienda usar inmediatamente después de la primera apertura. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Si no se usa en las 6 horas siguientes debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cervarix

- Los principios activos son:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
--	----------------

³ adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	0,5 miligramos de Al ³⁺ en total
---	---

⁴Proteína L1 en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas del insecto *Trichoplusia ni*.

- Los demás componentes son: cloruro de sodio (NaCl), dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH₂PO₄·2 H₂O) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable.

Cervarix es una suspensión blanca turbia.

Cervarix está disponible en viales de 2 dosis (1 ml) en envases de 1, 10 y 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible. Sin embargo se ha demostrado que, cuando los envases multidosis se almacenan fuera de la nevera, son estables 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.

Durante la conservación del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración.

En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, debe desechar la vacuna.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Cuando se use un vial multidosis, se debe extraer cada dosis de 0,5 ml usando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar las precauciones necesarias para evitar la contaminación del contenido.

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.

Prospecto: información para el usuario

Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cervarix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Cervarix
3. Cómo administrar Cervarix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cervarix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cervarix y para qué se utiliza

Cervarix es una vacuna que está indicada para proteger a las mujeres a partir de los 9 años frente a las enfermedades causadas por la infección por los Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen:

- cáncer de cérvix (es decir, de cuello del útero o matriz),
- lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cambios en las células del cuello del útero, de la vulva y de la vagina que tienen riesgo de convertirse en cáncer).

Los tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) contenidos en la vacuna (tipos 16 y 18) son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello del útero y del 70% de las lesiones precancerosas de la vulva y de la vagina relacionadas con VPH. Otros tipos del VPH pueden causar también cáncer de cérvix. Cervarix no protege frente a todos los tipos del VPH.

Cuando se vacuna a una mujer con Cervarix, el sistema inmunitario (el sistema de defensa natural del organismo) genera anticuerpos frente a los VPH tipos 16 y 18. En los ensayos clínicos Cervarix ha demostrado que previene las enfermedades relacionadas con el VPH en mujeres a partir de los 15 años de edad. Cervarix también estimula la producción de anticuerpos en mujeres de 9 a 14 años de edad.

Cervarix no es infecciosa y, por tanto, no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cervarix no se utiliza para curar enfermedades relacionadas con el VPH que ya estén presentes en el momento de la vacunación.

Cervarix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Cervarix

Cervarix no debe administrarse

- si es alérgica a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua
- si tiene una infección grave con fiebre alta. Puede ser necesario que posponga la vacunación hasta que se recupere. Una infección de poca importancia, como un resfriado, no debería ser un problema para la vacunación, pero antes de vacunarse coménteselo a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a recibir Cervarix:

- si tiene un problema de coagulación o le aparecen cardenales con facilidad
- si tiene alguna enfermedad que reduzca su resistencia a la infección, como una infección por el VIH.

Antes o después de cualquier inyección, podría producirse un desmayo (especialmente en los adolescentes), por lo que debe informar a su médico o enfermero si usted o su hija se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Como todas las vacunas, puede que Cervarix no proteja completamente a todas las personas que se vacunen.

Cervarix no protege de las enfermedades causadas por la infección por los tipos 16 ó 18 del VPH si en el momento de la vacunación los sujetos ya están infectados por los tipos 16 ó 18 del Virus del Papiloma Humano.

Aunque la vacunación puede protegerle frente al cáncer de cuello del útero, no es un sustituto de la exploración ginecológica rutinaria del cuello del útero. Usted debe seguir los consejos de su médico respecto a la realización de citologías de cuello del útero/prueba de Papanicolaou (prueba para detectar los cambios en las células del cuello del útero causados por una infección por VPH) y a la utilización de medidas preventivas y protectoras.

Como Cervarix no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano, debe continuar tomando las precauciones apropiadas para evitar el contagio del VPH y de las enfermedades de transmisión sexual.

Cervarix no protege frente a otras enfermedades que no estén causadas por el Virus del Papiloma Humano.

Uso de Cervarix con otros medicamentos

Cervarix puede administrarse 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), o con una vacuna combinada antihepatitis A y antihepatitis B (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis B (Engerix B), en un lugar de inyección diferente (otra parte de su cuerpo, por ejemplo, otro brazo) en la misma visita.

Puede que Cervarix no tenga un efecto óptimo si usted usa medicamentos que supriman el sistema inmune.

En los estudios clínicos, la utilización de anticonceptivos orales (por ejemplo, la píldora) no disminuyó la protección obtenida por Cervarix.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento o si ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, se ha quedado embarazada durante el periodo de vacunación o está intentando quedarse embarazada se recomienda que posponga o interrumpa la vacunación hasta la finalización del embarazo.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Cervarix afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, no conduzca o maneje máquinas si no se encuentra bien.

3. Cómo administrar Cervarix

Cómo se administra la vacuna

El médico o el enfermero le administrará Cervarix mediante una inyección en el músculo de la parte superior del brazo.

Cuánto se administra

Cervarix está indicada en mujeres de 9 años de edad en adelante.

El número total de inyecciones que recibirá dependerá de su edad en el momento de la primera inyección.

Si tiene entre 9 y 14 años

Recibirá 2 inyecciones:

Primera inyección: en la fecha elegida.

Segunda inyección: entre 5 y 13 meses después de la primera inyección.

Si tiene 15 años o más

Recibirá 3 inyecciones:

Primera inyección: en la fecha elegida.

Segunda inyección: 1 mes después de la primera inyección.

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección.

En caso necesario, el esquema de vacunación puede ser más flexible. Consulte a su médico para más información.

Una vez administrada la primera dosis de Cervarix, se recomienda que se utilice Cervarix (y no otra vacuna frente al VPH) para completar el esquema de vacunación.

No se recomienda el uso de Cervarix en niñas menores de 9 años de edad.

La vacuna nunca debe inyectarse en una vena.

Si olvidó una dosis

Es importante que siga las instrucciones indicadas por su médico o enfermero en relación a las visitas posteriores. Si olvida volver a su médico en la cita programada, pida consejo a su médico.

Si no termina el ciclo completo de vacunación (dos o tres inyecciones, dependiendo de su edad en el momento de la vacunación), puede que no obtenga el mejor efecto y protección de la vacunación.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que ocurrieron durante los ensayos clínicos con Cervarix fueron:

- ◆ Muy frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en más de 1 por cada 10 dosis de vacuna):
 - dolor o molestias en el lugar de la inyección
 - enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección
 - dolor de cabeza
 - dolores musculares, sensibilidad o debilidad muscular (no causados por el ejercicio físico)
 - cansancio.
- ◆ Frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 10 pero en más de 1 por cada 100 dosis de vacuna):
 - síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
 - picor, enrojecimiento de la piel y erupción cutánea, habón urtical (urticaria)
 - dolor en las articulaciones
 - fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).
- ◆ Poco frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 100 pero más de 1 por cada 1.000 dosis de vacuna):
 - infección en las vías respiratorias superiores (infección de nariz, garganta o tráquea)
 - mareo
 - otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, hormigueo o adormecimiento de la zona.

Los efectos adversos observados durante la comercialización de Cervarix incluyen:

- reacciones alérgicas. Éstas se pueden reconocer por:
 - erupción cutánea con picor en manos y pies,
 - hinchazón de los ojos y la cara,
 - dificultad para respirar o tragar,
 - descenso repentino de la presión sanguínea y pérdida de consciencia.Normalmente estas reacciones aparecerán antes de abandonar la consulta del médico. Sin embargo, si su hija padece cualquiera de estos síntomas debe contactar urgentemente con un médico.
- hinchazón de los ganglios del cuello, de las axilas o de la ingle
- desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o rigidez.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en**

el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cervarix

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cervarix

- Los principios activos son:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
--	----------------

³ adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃)	0,5 miligramos de Al ³⁺ en total
---	---

⁴Proteína L1 en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas del insecto *Trichoplusia ni*.

- Los demás componentes son: cloruro de sodio (NaCl), dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH₂PO₄·2 H₂O) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Cervarix es una suspensión blanca turbia.

Cervarix está disponible en jeringas precargadas (0,5 ml) con o sin agujas en envases de 1 y 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible. Sin embargo se ha demostrado que, cuando los envases monodosis se almacenan fuera de la nevera, son estables 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.

Durante la conservación de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

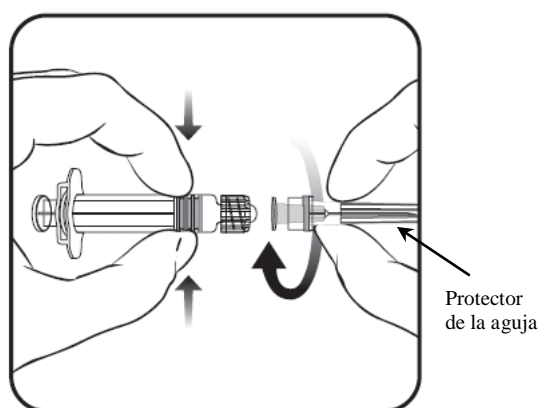
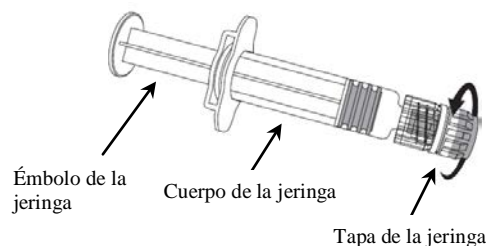
Se debe examinar visualmente el contenido de la jeringa tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración.

En caso de apreciar alguna de estas circunstancias, debe desechar la vacuna.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna en jeringa precargada

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.