FICHA TÉCNICA
CERVARIX

1. Denominación distintiva
CERVARIX

2. Denominación genérica
Vacuna recombinante contra el Virus del Papiloma Humano (Proteína L1).

3. Composición cualitativa y cuantitativa
El frasco ámpula o jeringa prellenada con 1 dosis de 0.5 mL contiene:

Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 16[1]	20 µg
Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 18[1]	20 µg
3-O-desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) [2]	50 µg
Hidróxido de aluminio hidratado[2]	0.5 mg Al^{3+}

[1]Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes al virus (VLP) producida mediante tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión de baculovirus.
[2]El sistema adyuvante AS04, patentado por GlaxoSmithKline, está compuesto de hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) (ver Farmacodinamia).

4. Forma farmacéutica
Suspensión inyectable

5. Datos clínicos
5.1. Indicaciones terapéuticas
Cervarix® está indicada desde los 9 años de edad en adelante para la prevención de infección persistente, de lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos (ver Advertencias y precauciones y Farmacodinamia).

5.2. Posología y vía de administración
Instrucciones para uso y manejo:
Con el almacenamiento de la jeringa o vial, puede observarse un depósito blanco y fino, con un sobrenadante claro e incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

El contenido de la jeringa o vial deberá inspeccionarse visualmente tanto antes, como después de agitarse, para comprobar si hay presencia de partículas extrañas o un aspecto físico anormal antes de la administración.
En caso de observar alguno de éstos, elimínese la vacuna.
La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.

Vía de administración:

FICHA TÉCNICA
CERVARIX

Cervarix® se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea (ver Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

Dosis:
El esquema de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Esquema de vacunación
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0.5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis* ó Tres dosis de 0.5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0.5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

** Si fuese necesario tener flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis podría administrarse 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.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional (ver Farmacodinamia).

5.3. Contraindicaciones

Cervarix® no deberá ser administrada a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna (véanse Composición cualitativa y cuantitativa y Lista de excipientes).
Evitar la administración durante el embarazo.

5.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión de la historia médica (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá contarse con el tratamiento médico y supervisión apropiados en caso de que ocurra una reacción anafiláctica, muy infrecuente, después de administrarse la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de Cervarix® deberá posponerse en las niñas y mujeres que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debería ser motivo para aplazar la aplicación de la vacuna.

En ningún caso deberá administrarse Cervarix® por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de Cervarix®.

Al igual que en otras vacunas administradas por vía intramuscular, Cervarix® deberá administrarse con precaución a las personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con cualquier vacuna, es posible que no se presente respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

Cervarix® es una vacuna profiláctica. No busca prevenir el avance de las lesiones debidas al VPH presentes al momento de la vacunación. Cervarix® no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del VPH (ver propiedades farmacodinámicas).

La vacunación es una prevención primaria y no es un substituto de los programas de detección temprana de anormalidades del cuello del útero (prevención secundaria), o de la adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos limitados (ver Farmacodinamia), no hay información sobre el uso de Cervarix® en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido completamente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante por lo menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección (ver propiedades farmacodinámicas).

5.5. Interacciones medicamentosas y de otro género

Uso con otras vacunas

Cervarix® puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (dTpa) con contenido antigénico reducido, vacuna de poliovirus inactivados (IPV) y la vacuna combinada dTpa-IPV; vacuna de hepatitis A (inactivada) (HepA), vacuna de hepatitis B (rDNA) (HepB) y la vacuna HepA-HepB combinada.

La administración de Cervarix® al mismo tiempo que Twinrix® (vacuna HepA HepB combinada) no ha

mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos VPH y de hepatitis A. Los títulos medios geométricos de los anticuerpos anti-HBs fueron más bajos en el caso de la coadministración, pero la importancia clínica de esta observación se desconoce debido a que los índices de seroprotección no se ven afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anticuerpos anti-HBs ≥10 mIU/ml fue de 98.3% para la vacunación concomitante y de 100% para Twinrix® solo.

Si se va administrar Cervarix® al mismo tiempo que otras vacunas inyectables, las vacunas deberán administrarse siempre en distintos sitios de inyección.

Uso con anticonceptivos hormonales
En estudios de eficacia clínica, aproximadamente 60% de las mujeres tratadas con Cervarix® usaban anticonceptivos hormonales. No se tiene evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales afecte la eficacia de Cervarix®.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos
Como ocurre con otras vacunas, puede esperarse que, en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

5.6. Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental Sobredosis

Los datos disponibles son insuficientes

5.7. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Embarazo

Se ha evaluado el efecto de Cervarix® sobre el desarrollo y sobrevivencia embrionario-fetal, perinatal y posnatal en ratas. Dichos estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Los datos de mujeres embarazadas recopilados en ensayos clínicos, registros de embarazos y estudios epidemiológicos no sugieren que la vacunación con Cervarix® altera el riesgo de resultados anómalos en recién nacidos, tales como defectos de nacimiento. Los datos son insuficientes para concluir si la vacunación con Cervarix® afecta o no el riesgo de aborto espontáneo.

Se recomienda a las mujeres embarazadas o que estén intentando quedar embarazadas posponer la vacunación hasta después del término del embarazo.

Lactancia
El efecto en los lactantes cuyas madres recibieron Cervarix® durante el periodo de lactancia no se ha evaluado en estudios clínicos.

Cervarix® podrá emplearse durante el período de lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos.

Los datos serológicos sugieren la transferencia de anticuerpos anti-VPH16 y anti-VPH18 a través de la leche durante el período de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche materna humana.

5.8. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

5.9. Reacciones secundarias y adversas.

Datos de estudios clínicos

En estudios clínicos, se administraron un total de aproximadamente 45,000 dosis de Cervarix® a aproximadamente 16,000 sujetos de 9-72 años, y se administraron aproximadamente 7,800 dosis a aproximadamente 2,600 sujetos masculinos de 10-18 años de edad. Se continuó estudiando a estos sujetos para evaluar la seguridad de la vacuna.

La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones tuvieron una intensidad leve o moderada, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Infrecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)
Muy infrecuentes (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)

<u>Infecciones e infestaciones:</u>
Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas
<u>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</u>
Infrecuente: linfadenopatía
<u>Trastornos del sistema nervioso:</u>
Muy frecuentes: cefalea
Infrecuentes: mareos
<u>Trastornos digestivos:</u>
Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
<u>Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:</u>

Frecuentes: comezón/prurito, exantema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, y óseos:
Muy frecuentes: mialgia
Frecuentes: artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor, tumefacción y fatiga.
Frecuentes: fiebre (≥38°C)
Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local
Datos poscomercialización
Alteraciones en el sistema inmune
Muy infrecuentes: Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
Alteraciones en el sistema nervioso
Muy infrecuentes: Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos

6. Propiedades farmacológicas

6.1. Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra el virus del papiloma, J07BM02.

Mecanismo de acción
Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de VPH es responsable de casi todos los casos de cáncer cérvico-uterino en el mundo.

Cervarix® es una vacuna recombinante no infecciosa preparada usando las partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína principal L1 de la cápside de los VPH oncogénicos tipos 16 y 18. Ya que las VLP no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedades. En estudios animales se ha demostrado que la eficacia de las vacunas basadas en VLP de L1 está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

Cervarix® tiene un adyuvante AS04, el que en estudios clínicos ha demostrado que induce una respuesta inmune superior y de mayor duración que la inducida por los mismos antígenos conteniendo sólo sal de aluminio [Al(OH)3] como adyuvante.

El cáncer de cérvix invasivo incluye al carcinoma cervical escamoso (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en los países desarrollados con programas de tamizaje).

El VPH-16 y el VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix, el 80% de los casos del cáncer vulvar y vaginal, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial de alto grado vulvar (NIV 2/3) y vaginal (NIVa 2/3) y del 78% de los casos de neoplasia intraepitelial de alto grado anal (NIA 2/3) relacionados con VPH en todas las regiones del mundo. Otros tipos oncogénicos del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) pueden también causar cánceres anogenitales.

Los 4 tipos más comunes de VPH identificados en el carcinoma cervical escamoso (aproximadamente 76%) y en el adenocarcinoma (aproximadamente 91%) son los VPH-16, -18, -45 y -31.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)
La administración de una dosis adicional de la vacuna tras una media de 6.8 años después de la primera vacunación provocó una respuesta inmune anamnésica frente a VPH-16 y VPH-18 (por ELISA y el ensayo de neutralización basado en pseudovirión) en el día 7. Un mes después de esta dosis de exposición, los títulos medios geométricos medios (TMG) excedieron los observados un mes después del esquema de vacunación primaria.

Con ELISA, también se observó una respuesta anamnésica para los tipos relacionados- VPH-31 y VPH-45.

Eficacia profiláctica
Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años
Se evaluó la eficacia de Cervarix® en 2 estudios clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados (HPV-001/007 y HPV-008) donde se incluyeron un total de 19,778 mujeres con edad entre 15 y 25 años al momento de ser incluidas.

El estudio clínico HPV-001/007 se hizo en Norteamérica y Latinoamérica. El estudio HPV-023 siguió a los sujetos de la cohorte brasileña del estudio 001/007. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: mujeres con prueba negativa al ADN de VPH oncogénico (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en muestras del cuello uterino, seronegativas para anticuerpos contra VPH-16 y VPH-18 y citología normal. Estas características son representativas de una población de mujeres que se puede suponer no han tenido infección previa por los tipos oncogénicos del VPH antes de la vacunación.

El estudio clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras antes de la vacunación para pruebas de ADN de VPH oncogénicos (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y pruebas serológicas de anticuerpos contra VPH-16 y VPH-18. Las mujeres fueron vacunadas independientemente de la citología inicial, del estatus serológico a VPH y del ADN viral. Estas características son representativas de una población

que incluye mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por VPH.

Como es el caso en cualquier estudio de eficacia profiláctica, las participantes infectadas inicialmente por un tipo particular de VPH no fueron elegibles para la evaluación de eficacia correspondiente a ese tipo.

En los estudios clínicos se usó como un marcador subrogado para cáncer de cérvix a las lesiones llamadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 2 y 3 (NIC2+).

Se ha demostrado también que la infección persistente que dura por lo menos 6 meses es un marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix. Aunque la NIC de grado 1 no es un marcador subrogado para cáncer de cérvix, estas lesiones requieren seguimiento médico.

1. Eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 en mujeres sin infección previa por tipos oncogénicos de VPH (estudios HPV-001/007/023)

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para variables de desenlace histológicas asociadas con VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18) que se observaron en el estudio HPV-001/007 (Cohorte Total, es decir, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Tabla 1: Eficacia de la vacuna contra las lesiones NIC2+ y NIC1+ asociadas con VPH-16/18

Criterio de valoración de VPH-16/18	*Cervarix®* N = 481	Control (Sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (IC 95%)
	Número de casos		
NIC2+(1)	0	9	100% (51.3 - 100)
NIC1+(2)	0	15	100% (73.4 - 100)

(1) neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y lesiones de grado superior
(2) neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 y lesiones de grado superior

La eficacia contra las anormalidades citológicas causadas por VPH-16/18 fue 96.7% (IC 95%: 87.3-99.6).

La eficacia contra la infección persistente por VPH-16/18 fue 98.2% (IC 95%: 89.5- 100) y 96.9% (IC 95%: 81.4-99.9) utilizando una definición de 6 meses y 12 meses, respectivamente.

En el estudio HPV-023, los sujetos (N=437) se siguieron por 9.4 años (aproximadamente 113 meses) después de la primera dosis. No hubo ningún nuevo caso de infección o lesiones histopatológicas asociadas con los tipos de VPH 16/18 en el grupo vacunado. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses, un caso de infección persistente a 12 meses y un caso de NIC1+

asociado a VPH 16/18.

En el análisis descriptivo combinado de los estudios HPV 001/007/023, la eficacia contra infecciones incidentes e infecciones persistentes por 6 meses por VPH 16/18 fue de 91% (IC 95%: 80.2-96.5) y 96.8% (IC 95%: 80.4-99.9), respectivamente.

A pesar de la evidencia de una exposición continua a infecciones por VPH como se observa en el grupo de control, no hay datos de disminución de la protección en las mujeres vacunadas.

2. Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por VPH (estudio HPV-008)

2.1 Eficacia profiláctica contra VPH-16/18 en mujeres sin infección previa por VPH-16 y/o VPH-18

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte de Acuerdo al Protocolo (cohorte ATP, (According to Protocol): que incluyó a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y que no habían tenido evidencia de infección previa por el tipo relevante de VPH en el mes 0 ni en el mes 6) y la Cohorte Total Vacunada 1 (cohorte TVC-1 (Total Vaccinated Cohort-1): que incluyó a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían tenido infección previa por el tipo relevante del VPH en el mes 0). Ambas cohortes incluían mujeres con una citología inicial normal o con lesiones de bajo grado y sólo excluían a mujeres con una citología con lesiones de alto grado (0.5%).

Además, se efectuaron análisis de eficacia en la Cohorte Total Vacunada (TVC) más amplia y en el grupo sin infección previa de la TVC.

En el estudio HPV-008, aproximadamente un 26% de las mujeres tuvieron evidencia de infección actual y/o previa por VPH-16/18 y menos del 1% de las mujeres, al inicio, tuvieron prueba positiva para ADN de ambos tipos de VPH (VPH 16 y 18).

El análisis final del estudio HPV-008 fue desencadenado en función de los eventos, es decir que se realizó cuando se acumularon al menos 36 casos de NIC2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte ATP. La media de duración del seguimiento fue de aproximadamente 39 meses después de la dosis uno.

El análisis de fin del estudio se realizó al final del período de seguimiento de 4 años (es decir, 48 meses después de la dosis uno) e incluyó a todos los sujetos de la Cohorte Total Vacunada (TVC).

En el análisis especificado por el protocolo, la eficacia de la vacuna contra las NIC1+ y NIC2+ asociadas con VPH-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Investigaciones posteriores identificaron que varios casos de NIC1+, NIC2+ y de NIC3+ incluían varios tipos oncogénicos del VPH en la misma lesión. Con el objeto de distinguir el(los) tipo(s) de VPH al(los)

que más probablemente se debía una lesión, del (de los) tipo(s) sólo temporalmente asociado(s), se aplicó una asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio). La asignación del tipo de VPH consideró los tipos de VPH detectados por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, además de los tipos detectados en la lesión. Con base en esta asignación del tipo de VPH, el análisis excluyó los casos (en el grupo de la vacuna y en el grupo de control) que no se consideraron que estuviesen causalmente asociados con las infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio.

En la Tabla 2 se presentan los resultados observados en ambos análisis (análisis especificado por el protocolo y por asignación del tipo de VPH).

Tabla 2: Eficacia de la vacuna contra las NIC1+ y NIC2+ y NIC3+ asociadas con los VPH-16/18

Criterio de valoración de VPH-16/18		Análisis final del estudio					Análisis de fin del estudio				
		Cervarix®		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	*Cervarix*®		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Análisis especificado por el protocolo (ATP and TVC-1)											
NIC3+	ATP(1)	7344	2	7312	10	80.0% (0.3-98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6-99.1)
	TVC-1(2)	8040	2	8080	22	90.9% (60.8-99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7-99.4)
NIC2+	ATP(1)	7344	4	7312	56	92.9% (79.9-98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7-98.4)
	TVC-1(2)	8040	5	8080	91	94.5% (86.2-98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1-98.4)
NIC1+	ATP(1)	7344	8	7312	96	91.7% (82.4-96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1-96.4)
	TVC-1(2)	8040	11	8080	135	91.8% (84.5-96.2)	8068	15	8103	210	92.9% (88.0-96.1)
Asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio) (ATP and TVC-1)											
NIC3+	ATP(1)	7344	0	7312	8	100% (36.4- 100)	7338	0	7305	22	100% (81.8-100)
	TVC-	8040	0	8080	20	100%	8068	0	8103	38	100%

	1(2)					(78.1-100)					(89.8-100)
NIC2+	ATP(1)	7344	1	7312	53	98.1% (88.4-100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8-100)
	TVC-1(2)	8040	2	8080	87	97.7% (91.0-99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3-99.8)
NIC1+	ATP(1)	7344	2	7312	90	97.8% (91.4-99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3-99.6)
	TVC-1(2)	8040	5	8080	128	96.1% (90.3-98.8)	8068	6	8103	196	97.0% (93.3-98.9)

N **= número de sujetos incluidos en cada grupo**
n **= número de casos**
(1) 3 dosis de la vacuna, ADN negativa y seronegativa en el mes 0 y ADN negativa en el mes 6, para el tipo relevante de VPH (VPH-16 o VPH-18)
(2) al menos una dosis de la vacuna, ADN negativa y seronegativa para el tipo relevante de VPH (VPH-16 o VPH-18) en el mes 0

Además, en el momento del análisis final del estudio, se demostró que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las lesiones NIC2+ asociadas con VPH-16 y VPH-18, individualmente, en ambas cohortes correspondientes a cada análisis.

Asimismo se valoró la eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses y de 12 meses, y las anomalías citológicas (≥ASCUS) asociadas con VPH-16/18. La eficacia observada de la vacuna frente a cada criterio de valoración fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

En el momento del análisis final del estudio:
- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (91.5;96.3) en la cohorte ATP y 90.2% (87.3-92.6) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 91.4% (86.1-95.0) en la cohorte ATP y 85.3% (79.9- 89.4) en la cohorte TVC-1,
- Anomalías citológicas (≥ASCUS): 89.0% (84.9-92.1) en la cohorte ATP y 86.7% (82.8- 89.8) en la cohorte TVC-1.

En análisis de fin del estudio:
- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (92.0-96.1) en la cohorte ATP y 91.0% (88.5-93.0) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 92.9% (89.4-95.4) en la cohorte ATP y 88.2% (84.5%- 91.2%)

en la cohorte TVC-1,

- Anomalías citológicas (≥ASCUS): 90.7% (87.8-93.1) en la cohorte ATP y 88.6% (85.6- 91.0) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se observó igualmente que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las lesiones NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grado 1 y lesiones de grado superior) o las NIVa1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 y lesiones de grado superior) asociadas con VPH-16/18 en ambas cohortes: 80.0% (IC 96.1%: 0.3-98.1) en la cohorte ATP y 83.2% (IC 96.1%: 20.2-98.4) en la cohorte TVC-1. En el análisis de fin del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIV1+ o NIVa1+ asociadas con VPH-16/18 fue del 75.1% (IC 95%: 22.9-94.0) en la cohorte ATP y del 77.7% (IC 95%: 32. 4-94.5) en la cohorte TVC-1. Hubo 2 casos de NIV2+ o NIVa2+ asociados con VPH-16 o VPH-18 en el grupo de la vacuna y 7 casos en el grupo de control en la cohorte ATP. El estudio no se diseñó con la potencia suficiente como para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo de control para estos criterios de valoración.

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna se vieron protegidos contra la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH de la vacuna.

2.2 Impacto global de la vacuna en la carga de la enfermedad por VPH

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia global de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión y estratificada de acuerdo al estatus de ADN de VPH y al estatus serológico iniciales. En la cohorte TVC y en la cohorte sin infección previa de la TVC, que incluyeron a todas las mujeres vacunadas, se demostró la eficacia de la vacuna contra las NIC3+, NIC2+ y NIC1+ (Tabla 3). Se demostró también el impacto de Cervarix® en la reducción de la terapia cervical local (procedimiento de electroexcisión con asa (LEEP), conización, bisturí o láser) en las mismas cohortes (Tabla 3).

El grupo sin infección previa de la TVC es un subconjunto de la TVC que incluye mujeres con citología normal, y que eran ADN de VPH negativas para 14 tipos oncogénicos del VPH (VPH-16, - 18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para VPH-16 y VPH-18 al inicio del estudio.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión, y sin tener en

FICHA TÉCNICA
CERVARIX

cuenta el estatus serológico inicial

		Análisis final del estudio					Análisis de fin del estudio				
		Cervarix®		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	*Cervarix®*		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3+	TVC sin infección previa (1)	5449	3	5436	23	87.0% (54.9-97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9-98.7)
	TVC (2)	8667	77	8682	116	33.4% (9.1-51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8-58.7)
NIC2+	TVC sin infección previa (1)	5449	33	5436	110	70.2% (54.7-80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7-74.2)
	TVC (2)	8667	224	8682	322	30.4% (16.4-42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2-42.6)
NIC1+	TVC sin infección previa (1)	5449	106	5436	211	50.1% (35.9-61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2-58.8)
	TVC (2)	8667	451	8682	577	21.7% (10.7-31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5-35.2)
Terapia cervical local	TVC sin infección previa (1)	5449	26	5436	83	68.8% (50.0-81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8-79.3)
	TVC (2)	8667	180	8682	240	24.7%	8694	230	8708	344	33.2%

						(7.4-38.9)					**(20.8-43.7)**

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos
(1) TVC- sin infección previa: incluye todos sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) con citología normal, y que eran ADN de VPH negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18 al inicio
(2) TVC: incluye todos sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

2.3 Eficacia profiláctica contra infección por tipos de VPH oncogénicos diferentes a VPH-16 y a VPH- 18

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna frente a 12 tipos oncogénicos de VPH no incluidos en la formulación de la vacuna (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra las lesiones NIC2+ para todos los tipos combinados del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), sin incluir los tipos 16 y 18 del VPH, se demostró con 54.0% (IC 96.1%: 34.0-68.4) en la cohorte ATP y de 46.0% (IC 96.1%: 27.0-60.3) en la cohorte TVC-1. En el análisis de fin del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIC2+ para todos los tipos de VPH combinados, excluidos los tipos 16 y 18 de VPH, fue del 46.8% (IC 95%: 30.7-59.4) en la cohorte ATP y del 40.8% (IC 95%: 25.5-53.1) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se ha observado una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna frente a la infección persistente de seis meses y frente a las lesiones NIC2+ para los siguientes tipos de VPH individuales:

- infección persistente de 6 meses: tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.

- NIC2+: tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.

En el análisis de fin del estudio, se acumularon más casos y se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para los tipos 31, 33, 45 y 51 de VPH, tanto para la infección persistente de 6 meses como para las NIC2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para las NIC2+, también se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para el tipo 39 de VPH en la cohorte ATP y para el tipo 66 de VPH en la cohorte TVC-1.

Eficacia clínica en mujeres de 26 años o más

La eficacia de Cervarix® se evaluó en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, de fase III (HPV-015), que incluyó un total de 5777 mujeres de 26 años o más. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Pacífico asiático y Europa, y permitió la inclusión de mujeres con

antecedentes de enfermedad/infección por VPH. Se efectuó un análisis intermedio cuando todos los sujetos habían completado la visita del mes 48 del estudio.

Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte ATP para la eficacia y en la cohorte TVC.

En la siguiente tabla, se resume la eficacia de la vacuna contra el criterio de valoración primario combinado (infección persistente de 6 meses y/o NIC1+) asociado con VPH 16/18.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna contra la IP 6M y/o la NIC1+ asociadas con VPH-16/18 en las cohortes ATP y TVC

Criterio de valoración de VPH-16/18	ATP(1)			TVC(2)		
	Cervarix®	Control	% eficacia (IC 97.7%)	*Cervarix®*	Control	% eficacia (IC 97.7%)
	N=1898	N=1854		N=2772	N=2779	
	n	n		n	n	
IP 6M y/o NIC1+	7	36	81.1% (52.1- 94.0)	90	158	43.9% (23.9- 59.0)
IP 6M y/o NIC1+ (TAA de VPH)	7	36	81.1% (52.1- 94.0)	89	155	43.5% (23.1- 58.7)

N = cantidad de sujetos en cada grupo.
n = cantidad de sujetos que informaron al menos un evento en cada grupo.
TAA de VPH = algoritmo para la asignación del tipo de VPH.
IP 6M = infección persistente de 6 meses.
NIC1+ = NIC1, NIC2, NIC3, adenocarcinoma *in situ* o cáncer de cérvix invasivo.
IC = intervalo de confianza.
(1) 3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0, y ADN negativas en el mes 6 para el tipo relevante de VPH (VPH-16 y/o VPH-18).
(2) Al menos una dosis de la vacuna, independientemente del ADN de VPH y el estatus sérico en el mes 0. Incluye el 15% de los sujetos con antecedentes de enfermedad/infección por VPH.

La eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses fue del 79.1% (IC 97.7% [27.6 - 95.9]) para VPH-31 y del 76.9% (IC 97.7% [18.5 - 95.6]) para VPH-45 en la cohorteATP.

Eficacia clínica contra infecciones anales prevalentes en mujeres de 18-25 años de edad

El estudio HPV-009 evaluó la eficacia de la vacuna contra infecciones anales prevalentes en la visita del estudio de 4 años. La eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 y contra los tipos de VPH-31/33/45 no vacunales se presenta en la Tabla 5. Se evaluó la infección cervical en las mismas mujeres durante la misma visita para fines de comparación.

Tabla 5: Eficacia contra infecciones prevalentes anales y cervicales relacionadas con VPH-16/18 y VPH-

FICHA TÉCNICA
CERVARIX

31/33/45 en el estudio HPV-009

		Número de mujeres	Número de infecciones VPH-16/18	Eficacia vacunal VPH 16/18 (IC 95%)		Número de mujeres	Número de infecciones VPH-31/33/45	Eficacia vacunal VPH-31/33/45 (IC 95%)
Cohorte completa*	Ano							
	Grupo VPH	2103	47	62.0% (47.1- 73.1)	Grupo VPH	2103	55	49.4% (30.3-63.6)
	Grupo control	2107	124		Grupo control	2107	109	
	Cérvix							
	Grupo VPH	2103	40	76.4% (67.0- 83.5)	Grupo VPH	2103	76	45.2% (27.7-58.7)
	Grupo control	2107	170		Grupo control	2107	139	
Cohorte restringida **	Ano							
	Grupo VPH	1003	8	83.6% (66.7- 92.8)	Grupo VPH	1629	31	61.8% (42.8-75.0)
	Grupo control	986	48		Grupo control	1684	84	
	Cérvix							
	Grupo VPH	1003	10	87.9% (77.4- 94.0)	Grupo VPH	1629	49	51.3% (31.9-65.5)
	Grupo control	986	81		Grupo control	1684	104	

Grupo VPH: grupo de tratamiento vacunado con vacuna ***Cervarix***®.
Grupo control: grupo de tratamiento vacunado con vacuna Havrix® modificada (vacuna contra la Hepatitis A).
*La cohorte completa incluyó a todas las mujeres con especímenes anales disponibles.
**La cohorte restringida para comprobar la eficacia contra infección por VPH16/18 incluyó a participantes de la cohorte completa sin evidencia de infección cervical prevalente por VPH 16 y VPH 18 o de anticuerpos contra VPH 16 y VPH 18 antes de la vacunación, que recibieron tres dosis de vacuna contra VPH o de la vacuna control. La cohorte restringida para comprobar la eficacia contra infección por VPH- 31/33/45 incluyó a mujeres de la cohorte completa sin evidencia de infecciones cervicales prevalentes por
VPH 31, 33 o 45 antes de la vacunación, y que recibieron tres dosis de vacuna contra VPH o de la vacuna control.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

La respuesta de anticuerpos a VPH-16 y VPH-18 se determinó usando un ELISA de tipo específico que se ha demostrado está correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo el ensayo de neutralización basado en pseudovirión desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de los E.U.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa del cérvix del útero.

Se ha evaluado la inmunogenicidad inducida por las tres dosis de Cervarix® en más de 5000 mujeres entre los 9 y 55 años y en más de 800 varones entre los 10 y 18 años.

En estudios clínicos, más del 99% de las participantes inicialmente seronegativas habían seroconvertido a los VPH tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos medios geométricos (TMG) de IgG inducidos por la vacuna están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección por VPH (infección natural). Las mujeres que eran inicialmente seropositivas así como las mujeres seronegativas alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años

En el estudio HPV-001/007 se evaluó la respuesta inmune contra VPH-16 y VPH-18 hasta 76 meses después de la primera dosis, en mujeres con edades entre 15 y 25 años al momento de ser vacunadas. En el estudio HPV-023, esta respuesta inmune continuó siendo evaluada hasta 9.4 años después de la dosis uno, en un subconjunto de la población del estudio HPV-001/007.

En el estudio HPV-023, 100% de las mujeres vacunadas fueron seropositivas tanto para VPH-16 como VPH-18 por el método de ELISA o por el ensayo neutralización basado en pseudovirión (PBNA, por su sigla en inglés) hasta 9.4 años después de la primera dosis de la vacuna.

Los títulos medios geométricos (TMG) de IgG inducidos por la vacuna para VPH-16 y VPH-18 llegaron al máximo al mes 7 y entonces disminuyeron hasta llegar a un nivel estable a partir del mes 18, sin observarse ninguna disminución sustancial adicional hasta el final del período de seguimiento (mes 113).En el mes 113, los TMG para VPH-16 y VPH-18 continuaban siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección por VPH (infección natural) y el 100% de las mujeres resultaron seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

Se extiende la demostración de la eficacia de Cervarix® en mujeres de 15 a 25 años a otros grupos de edad

En un análisis combinado (HPV-029, -030 y -048), 99.7% y 100% de las mujeres de 9 años seroconvirtieron a los VPH tipos 16 y 18, respectivamente, después de la tercer dosis (al mes 7) con TMG de, por lo menos, 1.4 a 2.4 veces más altos comparados con los de las mujeres de 10 a 14 años

y 15 a 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos (HPV-012 y 013) realizados en niñas y adolescentes entre 10 y 14 años, todas las participantes seroconvirtieron a VPH tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (al mes 7) con TMG de por lo menos 2 veces más altos que los de mujeres entre los 15 y 25 años.

En un estudio clínico en curso (HPV-070) que se lleva a cabo en niñas de 9 a 14 años que reciben un programa de vacunación de 2 dosis (0, 6 meses ó 0, 12 meses), todas las participantes seroconvirtieron a ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la segunda dosis. Se demostró que la respuesta inmune después de 2 dosis en mujeres de 9 a 14 años no era inferior a la respuesta inmune después de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

La eficacia de Cervarix® se infiere sobre la base de los datos de inmunogenicidad observados en las niñas de 9 a 14 años de edad que fueron vacunadas

Inmunogenicidad en mujeres de 26 años o más

En el estudio de fase III (HPV-015) realizado en mujeres de 26 años o más, en el momento de evaluación a los 48 meses, es decir, 42 meses después de completar todo el ciclo de vacunación, 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. Los títulos de anticuerpos tuvieron su valor máximo en el mes 7, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta al mes 48.

En otro estudio clínico (HPV-014) realizado en mujeres de entre 26 y 55 años (N = 362), todas las participantes fueron seropositivas para los tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). Las TMG fueron menores en esta población, en comparación con las mujeres de 15 a 25 años. Sin embargo, todas las participantes permanecieron seropositivas para VPH-16 y todas, excepto una, permanecieron seropositivas para VPH-18 a lo largo de la fase de seguimiento (hasta el mes 48) y mantuvieron niveles de anticuerpos en un orden de magnitud por encima de los que se encuentran después de la infección natural.

Comparación de la inmunogenicidad de Cervarix® y Gardasil

En niñas de 9 a 14 años de edad

En un estudio comparativo con Gardasil (estudio HPV-071) realizado en niñas de 9 a 14 años, la superioridad de la respuesta inmune inducida por Cervarix® administrada según el esquema de vacunación de 2 dosis (0, 6 meses) comparado con el de Gardasil, que se administró según los esquemas de 2 dosis (0, 6 meses) y el estándar de 3 dosis (0, 2, 6 meses), quedó demostrado para VPH-16 y VPH-18 por ELISA (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación de la superioridad de la respuesta inmune contra VPH-16 y VPH-18 para *Cervarix*®

FICHA TÉCNICA
CERVARIX

(esquema de 2 dosis: 0, 6 meses) sobre Gardasil (esquema de 2 dosis: 0, 6 meses o esquema de 3 dosis: 0, 2, 6 meses) un mes y seis meses después de la última dosis (Cohorte Total Vacunada)

	Anticuerpos	N	TMG	N	TMG	Tasa TMG (Cervarix® /Gardasil) IC 95% (LI- LS)
Mes 7		*Cervarix*® 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-VPH-16	357	8256	353	4886	1.7 (1.5 - 1.9)
	Anti-VPH-18	357	5268	353	1166	4.5 (4.0 - 5.1)
		Cervarix® 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-VPH-16	357	8256	351	4789	1.7 (1.5 - 1.9)
	Anti-VPH-18	357	5268	351	1636	3.2 (2.8 - 3.7)
Mes 12		*Cervarix*® 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-VPH-16	355	2217	347	1260	1.8 (1.5 - 2.0)
	Anti-VPH-18	355	1296	347	261	5.0 (4.3 - 5.7)
		Cervarix® 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-VPH-16	355	2217	348	1567	1.4 (1.2 - 1.6)
	Anti-VPH-18	355	1296	348	469	2.8 (2.4 - 3.2)

TMG = títulos medios geométricos de anticuerpos por ELISA
N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación
IC 95% = Intervalo de confianza del 95% para la tasa TMG (modelo Anova – varianza combinada); LI = límite inferior, LS = límite superior; valor p = 0.0001
La asociación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se comprende completamente

En mujeres de 18 a 45 años de edad

En un estudio comparativo de no inferioridad con Gardasil (estudio HPV-010) en mujeres de 18-45 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune inducida por Cervarix® para los anticuerpos neutralizantes contra VPH-16 y VPH-18 en todas las cohortes etarias hasta tres años después de la primera vacunación (Tabla 7).

Tabla 7: Evaluación de no inferioridad* en relación a los títulos de anticuerpos neutralizantes entre *Cervarix*® y Gardasil para VPH-16 y VPH-18 en el mes 7 y en el mes 60 (ATP) en el estudio HPV-010

			Cervarix®		Gardasil		Tasa TMG *Cervarix*®/Gardasil IC 97.6% en el mes 7 IC 95% en el mes 60
		Edad (años)	N	TMG (ED_{50})	N	TMG (ED_{50})	
Mes 7	VPH-16	18-26	104	36792	103	10053	3.7 (2.6 - 5.2)
		27-35	90	23908	85	4958	4.8 (3.3 - 7.1)

		36-45	96	17301	83	7634	2.3 (1.5 - 3.4)
	VPH-18	18-26	118	16487	131	2258	7.30 (5.1 - 10.4)
		27-35	102	9502	101	1043	9.1 (6.0 -13.9)
		36-45	110	9845	91	1439	6.8 (4.6 - 10.2)
Mes 60	VPH-16	18-26	35	4118	40	530	7.8 (4.3 - 14.0)
		27-35	43	1925	29	346	5.6 (3.0 - 10.2)
		36-45	46	1784	47	765	2.3 (1.3 - 4.3)
	VPH-18	18-26	39	1523	52	126	12.1 (6.6 - 22.1)
		27-35	54	967	36	74	13.0 (7.6 - 22.2)
		36-45	55	817	51	105	7.8 (4.5 - 13.3)

ED_{50} = dosis estimada = dilución de suero que da una reducción del 50% de la señal en comparación con un control sin suero. **TMG** = Títulos medios geométricos de anticuerpos
N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación
Se demuestra no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 97.6% o del IC del 95% es mayor que 0.5
*También se demostró la superioridad de la respuesta inmune inducida por ***Cervarix®*** hasta el mes 60 para los anticuerpos neutralizantes contra VPH-16 y VPH-18 en todas las cohortes etarias. La asociación entre los niveles de anticuerpos y la eficacia clínica no se comprende completamente

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

En un estudio clínico realizado en 120 sujetos asintomáticos con VIH positivo de 18 a 25 años de edad (60 sujetos recibieron Cervarix®), todas las participantes fueron seropositivas para VPH tipo 16 y para VPH tipo 18 después de la tercera dosis (en el mes 7), y la seropositividad para VPH tipos 16 y 18 se mantuvo hasta el mes 12. Los TMG son más bajos en esta población que los valores observados en los sujetos VIH negativos, pero la respuesta fue más de quince veces mayor que la respuesta a la infección natural por VPH, y los niveles de TMG fueron equivalentes o superiores a los niveles con los que se ha demostrado una eficacia sostenida.
Se observó que, en general, Cervarix® es bien tolerado en las mujeres de 18 a 25 años infectadas por VIH durante un máximo de seis meses después de la última dosis de la vacuna y, durante el período de 12 meses del estudio, la vacuna no afectó el recuento de linfocitos CD4+, la carga viral de VIH ni el estadio clínico de la infección por VIH.

Inmunogenicidad en varones de 10 a 18 años de edad

La inmunogenicidad en sujetos masculinos se evaluó en dos ensayos clínicos (estudio HPV-011 (N=173) y estudio HPV-040 (N=556). Los datos mostraron inmunogenicidad comparable en mujeres y varones. En el estudio HPV-011, todos los sujetos habían seroconvertido a VPH-16 y 18, y los niveles de TMG no fueron inferiores a los observados en los participantes femeninos de 15 a 25 años de edad del estudio HPV-012.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las vacunas.

6.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos revelan la ausencia de peligros especiales para los seres humanos, basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis agudas y repetidas, tolerabilidad local, fertilidad y toxicidad embrio-fetal y posnatal (hasta el final del período de lactancia).

7. Datos farmacéuticos

7.1. Lista de aditivos

Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado, agua para inyectables

7.2. Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

7.3. Plazo de caducidad

60 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

7.4. Condiciones de conservación y almacenaje

Conservar en refrigeración (de +2 a +8 ºC). NO CONGELAR.
Protéjase de la luz.
Cervarix® deberá administrarse tan pronto como sea posible una vez retirado del refrigerador.

Sin embargo, los datos de estabilidad generados indican que la presentación de Cervarix® en envases monodosis se mantiene estable y puede administrarse, en caso de que se haya almacenado fuera del refrigerador, hasta tres días entre 8°C y 25°C o hasta un día a temperaturas entre 25°C y 37°C. Si no se usa inmediatamente, la vacuna debe almacenarse en un refrigerador (entre +2 °C y +8 °C). Si no se usa en el plazo de 6 horas, debe desecharse.

7.5. Presentaciones

Caja con 1 o 10 frascos ámpula o jeringas prellenadas, cada uno con una dosis de 0.5 mL de vacuna contra el virus de papiloma humano tipo 16 y 18 (recombinante con adyuvante AS04) e instructivo anexo.
Caja con 100 frascos ámpula, cada uno con una dosis de 0.5 mL de vacuna contra el virus de papiloma humano tipo 16 y 18 (recombinante con adyuvante AS04) e instructivo anexo.

7.6. Leyendas de advertencia y precautorias

Agítese antes de usarse.
Deséchese la jeringa después de su uso.
Léase instructivo anexo.
No se use en el embarazo
Su venta requiere receta médica.
Este medicamento debe ser administrado por un médico especializado.

No se deje al alcance de los niños.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia.mx@gsk.com.

8. Razón social y domicilio del titular del registro
GlaxoSmithKline México, S. A. de C. V.
Calz. México Xochimilco No. 4900, Colonia San Lorenzo Huipulco, C. P. 14370, Tlalpan, Cuidad de México, México.

9. Razón social y domicilio del fabricante del medicamento
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l´Institut 89, Rixensart, 1330, Bélgica.
Jeringa prellenada
GSK Biologicals
Parc de la Noire Epine-Rue Fleming 20, Wavre, 1300, Bélgica

10. Razón social y domicilio del acondicionador
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l´Institut 89, Rixensart, 1330, Bélgica.

GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.
Parc de la Noire Epine-Rue Fleming 20, Wavre, 1300, Bélgica.

Envase secundario
GlaxoSmithKline México, S. A. de C. V.
Calz. México Xochimilco No. 4900, Colonia San Lorenzo Huipulco, C. P. 14370, Tlalpan, Cuidad de México, México

GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.
637 rue des Aulnois 59230 Saint-Amand-les-Eaux, Francia

11. Razón social y domicilio del distribuidor
GlaxoSmithKline México, S. A. de C. V.
Autopista México-Querétaro Km 41.5 Edif. TR9 Interior 5, Ex. Hacienda San Miguel, C.P. 54750, Cuautitlán Izcalli, México, México

12. Número de registro
369M2007 SSA

13. Fecha de vigencia
08 de mayo de 2023

14. Fecha de la última actualización
23 de junio de 2020

14.1. Número de trámite asociado a dicha actualización
1833004151I0037