



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5941

BUENOS AIRES, 02 JUN 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-1633-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal de nombre comercial CERVARIX y nombre genérico VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18, autorizada por el Certificado N° 54166.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 863 y 864 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 59471

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nro. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal de nombre comercial CERVARIX y nombre genérico VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18, autorizada por el Certificado N° 54.166, cuyos textos constan a fojas 762 a 833, desglosándose a fojas 762 a 785.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6629/07 los prospectos e información para el paciente autorizados por las fojas 762 a 833 aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.166 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 9 4 1**

conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1633-15-5

DISPOSICIÓN Nº

**5 9 4 1**

mdg

B  
9

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **5941** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.166 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial: CERVARIX

Nombre Genérico: VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6629/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-5470-06-6

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 6629/07	Prospectos e Información para el paciente a fojas 762 a 833, desglosándose las fojas 762 a 785.

*Handwritten signature and initials*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.166 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **02 JUN 2016**

Expediente N° 1-47-1633-15-5

DISPOSICION N°

**5 9 4 7**

  
Dr. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

5947



PROYECTO DE PROSPECTO

CERVARIX®

VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18

Suspensión inyectable

02 JUN 2016

Venta Bajo Receta

Industria Belga

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis (0,5 ml) de la suspensión inyectable de CERVARIX® contiene:

Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16<sup>1</sup> 20 mcg; Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18<sup>1</sup> 20 mcg; 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)<sup>2</sup> 50 mcg; Hidróxido de aluminio hidratado<sup>2</sup> (Al<sup>3+</sup>) 0,5 mg; Cloruro de sodio 4,4 mg; Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado 0,624 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

<sup>1</sup>Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes a virus (VLPs- sigla en inglés virus-like particles) producida mediante tecnología ADN usando un sistema de expresión de Baculovirus.

<sup>2</sup>El sistema adyuvante AS04 propiedad de GlaxoSmithKline está compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) (Ver **Propiedades Farmacodinámicas**).

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna contra Papilomavirus humano tipos 16 y 18 (Código ATC J07BM02).

#### INDICACIONES:

CERVARIX® está indicada desde los 9 años de edad para la prevención de infección persistente, lesiones ano-genitales premalignas (cervical, vulvar, vaginal y anal) y cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Papilomavirus Humanos (HPV) oncogénicos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### Epidemiología y Características Clínicas:

La evidencia proporcionada por la epidemiología molecular claramente indica que ciertos tipos de Papiloma Virus Humano (HPV por sus siglas en inglés) son las principales causas del cáncer invasor de cuello uterino (ICC por sus siglas en inglés) y de neoplasia intraepitelial cervical (CIN por sus siglas en inglés). Por métodos de biología molecular (PCR) se ha detectado la presencia de ADN-HPV en el 99,7% de los cánceres de cuello uterino, siendo los tipos 16, 18, 31, 33 y 45 los más frecuentes.

De varios tipos oncogénicos de HPV conocidos, los HPV tipo 16 y 18 son los dos más prevalentes; mundialmente son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres invasivos de cuello de útero.

Las mujeres infectadas, que presentan persistencia viral constituyen un grupo de riesgo para desarrollar cáncer cervical.

Más del 80% de los casos de cáncer de cuello uterino y el 86% de los casos de muerte debido al cáncer de cuello uterino, ocurren en las regiones menos desarrolladas del planeta. En los países en vías de desarrollo, el cáncer de cuello uterino fue la enfermedad neoplásica más frecuente entre mujeres hasta principios de la década del 90, cuando el cáncer de mama pasó a ser el tipo de cáncer predominante.

Argentina, con una población estimada en 39 millones de habitantes, posee una tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino de 19,7/100.000 y una tasa de mortalidad con ajuste por edad de 7,4 muertes/100.000 mujeres en 2008. Esta carga representa aproximadamente 4.000 nuevos casos y 1.800 muertes por año, en mujeres adultas que cargan con importantes responsabilidades familiares y económicas. La distribución de muertes asociadas con cáncer de cuello uterino por edad para el año



2008 muestra con claridad la carga por cáncer de cuello uterino entre los 40 y 55 años de edad (WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer; Summary Report 2010).

De acuerdo a la información vertida en el WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer de septiembre de 2010, los tipos más frecuentes de HPV en mujeres con y sin lesiones cervicales en Argentina fueron: HPV-16 (61,5%), HPV-18 (16,7%), HPV-51 (5,4%), HPV-45 (5,3%) Y HPV-31 (4,6%). Además, en nuestro país la carga por enfermedad no es homogénea. La incidencia varía según el área analizada; siendo muy alta en poblaciones rurales. Algunas provincias presentan tasas de mortalidad más elevadas que el promedio del país, por ejemplo la tasa de mortalidad entre 2003 y 2005 para Jujuy fue de 14,5 en 100.000 mujeres, para Misiones fue de 15,5 en 100.000 mujeres y para Salta de 15,8 en 100.000 mujeres (Arrosi S., OPS-2008).

La evidencia epidemiológica confirma que la infección persistente con tipos oncogénicos de HPV (alto riesgo) es la causa primaria del cáncer de cuello uterino y de la mayoría de las lesiones precursoras. La infección persistente con al menos un tipo oncogénico de HPV es un factor causal necesario para anomalías precancerosas epiteliales cervicales de alto grado, por ejemplo, neoplasia intraepitelial cervical (CIN).

Dependiendo de la región geográfica, más del 20% del cáncer invasivo de cuello uterino puede ser causado por siete tipos de HPV-16 o HPV-18 relacionados filogenéticamente con propiedades biológicas similares. Los tipos relacionados filogenéticamente con el HPV-16 son HPV-31, -33, -52, -58, -35, y los tipos relacionados filogenéticamente con el HPV-18 son HPV-45 y -59.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

### **Propiedades farmacodinámicas:**

#### **Mecanismo de acción:**

Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de HPV es responsable virtualmente de casi todos los casos de cáncer cervical en el mundo.

**CERVARIX®** es una vacuna recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas semejantes a virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína principal de la cápside L1 de los HPV oncogénicos tipos 16 y 18. Debido a que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse o causar enfermedad. Estudios en animales han demostrado que la eficacia de las vacunas L1 VLP está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

**CERVARIX®** tiene AS04 como adyuvante, el cual ha mostrado inducir una respuesta inmune superior y de mayor duración en estudios clínicos que la inducida por los mismos antígenos administrados únicamente con hidróxido de aluminio [Al(OH)<sub>3</sub>] como adyuvante.

El cáncer invasivo cervical incluye al carcinoma de células escamosas (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en países desarrollados con programas de detección).

HPV-16 y HPV-18 son responsables, aproximadamente, del 70% de los casos de cáncer cervical, del 80% de los casos de cáncer vulvar y vaginal, del 90% de los casos de cáncer anal, del 70% de neoplasia vulvar de alto grado (VIN 2/3 por sus siglas en inglés) y neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN 2/3 por sus siglas en inglés) relacionadas con HPV y del 78% de neoplasia anal de alto grado (Ain 2/3 por sus siglas en inglés) relacionadas con HPV en todas las regiones del mundo.

También pueden causar cáncer ano-genital otros tipos de HPV oncogénicos (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68). Los cuatro tipos más comunes identificados en carcinoma de células escamosas (76% aproximadamente) y adenocarcinoma (91% aproximadamente) son HPV-16, -18, -45 y -31.

#### **Evidencia de respuesta anamnésica (Memoria inmunológica):**

La administración de una dosis de desafío luego de una media de 6,8 años luego de la primera vacunación provocó una respuesta inmune anamnésica a HPV-16 y HPV-18 en el día 7 (por ELISA y un



ensayo basado en la neutralización de pseudoviriones). Un mes después de la dosis desafío, la media geométrica de los títulos (GMTs por sus siglas en inglés) excedieron los observados un mes después del ciclo de la vacunación primaria.

También se observó una respuesta anamnésica para los tipos relacionados HPV-31 y HPV-45 por ELISA.

### **Efectos farmacodinámicos:**

#### Eficacia profiláctica:

#### ***Eficacia profiláctica en mujeres entre 15 y 25 años de edad***

Se evaluó la eficacia de **CERVARIX®** en 2 estudios clínicos controlados, doble ciego, randomizados (HPV-001/007 y HPV-008) que incluyeron un total de 19.778 mujeres entre los 15 y los 25 años de edad al enrolamiento.

El estudio clínico HPV-001/007 se realizó en Norteamérica y Latinoamérica. El estudio HPV-023 evaluó a las mujeres de la cohorte brasileña del estudio 001/007. Los criterios de inclusión del estudio fueron: Resultados negativos para el ADN del HPV oncogénico (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en muestras cervicales, seronegativo para los anticuerpos anti HPV-16 y HPV-18 y citología normal. Estas características son representativas de una población presumiblemente no expuesta a los tipos oncogénicos del HPV antes de la vacunación.

El estudio clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, la región de Asia Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras antes de la vacunación para las pruebas de ADN de HPV oncogénicos (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y pruebas séricas de los anticuerpos anti HPV-16 y HPV-18. Se vacunaron a las mujeres sin importar la citología de base ni el estado del HPV serológico y ADN viral. Estas características son representativas de una población la cual incluye mujeres con evidencia de infección con HPV pasada y/o en curso.

Como en cualquier estudio de eficacia profiláctica, los sujetos infectados inicialmente con un tipo particular de HPV no fueron elegibles para la evaluación de eficacia contra ese tipo.

En ambos estudios se evaluaron los siguientes criterios:

- CIN2+ (neoplasia cervical intraepitelial grado 2 y lesiones de grado superior).
- CIN1+ (neoplasia cervical intraepitelial grado 1 y lesiones de grado superior).
- Anormalidades citológicas incluyendo células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US por sus siglas en inglés), lesiones intraepiteliales escamosas de grado inferior (LSIL por sus siglas en inglés), lesiones intraepiteliales escamosas de grado superior (HSIL por sus siglas en inglés) y ASC-US de sospecha de grado superior (ASC-H por sus siglas en inglés).
- Una infección persistente a 6 meses se define como al menos dos muestras positivas con el mismo tipo de HPV en un intervalo mínimo de 5 meses.
- Una infección persistente a 12 meses se define como al menos dos muestras positivas con el mismo tipo de HPV en un intervalo mínimo de 10 meses.

En el estudio HPV-008, también fueron evaluados los siguientes criterios:

- CIN3+ (neoplasia cervical intraepitelial grado 3 y lesiones de grado superior).
- VIN1+ (neoplasia vulvar intraepitelial grado 1 y lesiones de grado superior).
- ValN1+ (neoplasia vaginal intraepitelial grado 1 y lesiones de grado superior).

La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) grado 2 y 3 (CIN2+) fue usada como marcador sustituto para cáncer cervical. Una infección persistente que dura por lo menos 6 meses, también ha mostrado ser un marcador sustituto relevante de cáncer cervical. Si bien, CIN1 no es un marcador sustituto de cáncer cervical, estas lesiones requieren seguimiento médico.

#### **1. Eficacia de la vacuna contra HPV-16/18 en mujeres no expuestas a los tipos oncogénicos del HPV (estudios HPV-001/007/023)**

En la **Tabla 1** se presentan los resultados de eficacia para las variables histológicas asociadas con HPV-16 y/o HPV-18 (HPV-16/18) observados 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 CIN2+ y CIN1+ asociados con HPV-16/18.**

Criterio de valoración de HPV-16/18	CERVARIX® N = 481	Control (sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (IC 95%)
	Número de casos		
CIN2+	0	9	100% (51,3; 100)
CIN1+	0	15	100% (73,4; 100)

La eficacia contra las anomalías citológicas causadas por HPV-16/18 fue del 96,7% (IC 95%: 87,3; 99,6).

La eficacia contra la infección persistente con HPV-16/18 fue del 98,2% (IC 95%: 89,5; 100) y del 96,9% (IC 95%: 81,4; 99,9) cuando se usa la definición a 6 meses y 12 meses, respectivamente.

En el estudio HPV-023, las mujeres (N=437) fueron estudiadas hasta 9,4 años (113 meses aproximadamente) luego de la primera dosis. No hubo nuevos casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con HPV-16/18 en el grupo vacunado. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses, 1 caso de infección persistente a 12 meses y un caso CIN1+ asociado con HPV-16/18.

En el análisis combinado descriptivo de los estudios HPV-001/007/023, la eficacia contra HPV-16/18 incidente e infección persistente a 6 meses fue del 91,0% (IC 95%: 80,3; 96,5) y 96,8% (IC 95%: 80,4; 99,9), respectivamente.

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

2. Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección con HPV pasada y/o en curso (estudio HPV-008)

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte de Acuerdo con el Protocolo (cohorte ATP: Incluyendo mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y no habían sido expuestas a los tipos de HPV relevantes a los meses 0 y 6) y en la Cohorte Total Vacunada-1 (cohorte TVC-1: Incluyendo mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y no habían sido expuestas a los tipos de HPV relevantes al mes 0). Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología normal o de bajo grado en el nivel basal y sólo excluyeron mujeres con citología de alto grado (0,5%).

Además, se llevaron a cabo análisis de eficacia en la Cohorte Total Vacunada (TVC: Incluyendo todas las mujeres vacunadas) y TVC no expuesta (incluyendo todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) quienes tenían citología normal, ADN de HPV negativo para 14 tipos de HPV oncogénicos y seronegativos para HPV-16 y HPV-18 en el nivel basal).

2.1 Resumen de los resultados de eficacia

En el estudio HPV-008, se demostró la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra HPV-16/18 en la cohorte ATP y en la cohorte TVC-1 para los siguientes criterios de valoración (Ver 2.2.1 para los resultados de eficacia detallados):

- Variables histológicas:
  - CIN2+ y CIN1+ (**Tablas 2 y 3**).
  - Además, se demostró la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ para HPV-16 y HPV-18 individualmente.
- Variables virológicas y citológicas:
  - Infección persistente a 6 meses y a 12 meses (**Tabla 4**).
  - Anormalidades citológicas (≥ASCUS) (**Tabla 4**).
- Variables vulvares y vaginales
  - VIN1+ o ValN1+

Además de la eficacia de la vacuna contra HPV-16 y HPV-18, se demostró lo siguiente en el estudio HPV-008:

- Se demostró, en las cohortes TVC y TVC no expuesta, la eficacia de la vacuna contra CIN3+, CIN2+

9



y CIN1+ independientemente del tipo de ADN de HPV en la lesión y del estado serológico inicial. En las mismas cohortes, **CERVARIX**<sup>®</sup> fue también eficaz en la reducción de la terapia cervical local (Ver 2.2.2 para resultados de eficacia detallados).

- Se demostró en las cohortes ATP y TVC-1 la eficacia de la vacuna contra los tipos de HPV oncogénicos no vacunales (Ver 2.2.3 para resultados de eficacia detallados).

## 2.2 Resultados de eficacia detallados

### 2.2.1 Eficacia profiláctica contra HPV-16/18 en mujeres no expuestas a HPV-16 y/o HPV-18

En el estudio HPV-008, aproximadamente el 26% de las mujeres tenían evidencia de infección por HPV-16/18 en curso y/o previa y menos del 1% de las mujeres fueron ADN-HPV positivo para ambos tipos, HPV-16 y HPV-18, en el nivel basal.

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 CIN2+ asociados con HPV-16/18 en la cohorte ATP. El seguimiento medio fue de 39 meses aproximadamente luego de la primera dosis.

El análisis final del estudio se llevó a cabo al final del seguimiento por un periodo de 4 años (es decir 48 meses luego de la primera dosis) e incluyó todas las mujeres de TVC.

**Tabla 2. Eficacia de la vacuna contra CIN3+, CIN2+ y CIN1+ asociados con HPV-16/18 – Análisis especificado por protocolo (ATP y TVC-1)**

Criterio de valoración de HPV 16/18		Análisis final del estudio					Análisis de fin del estudio				
		CERVARIX <sup>®</sup>		Control		% Eficacia (IC 96,1%)	CERVARIX <sup>®</sup>		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	2	7312	10	80,0% (0,3; 98,1)	7338	2	7305	24	91,7% (66,6; 99,1)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	2	8080	22	90,9% (60,8; 99,1)	8068	2	8103	40	95,0% (80,7; 99,4)
CIN2+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	4	7312	56	92,9% (79,9; 98,3)	7338	5	7305	97	94,9% (87,7; 98,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	5	8080	91	94,5% (86,2; 98,4)	8068	6	8103	135	95,6% (90,1; 98,4)
CIN1+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	8	7312	96	91,7% (82,4; 96,7)	7338	12	7305	165	92,8% (87,1; 96,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	11	8080	135	91,8% (84,5; 96,2)	8068	15	8103	210	92,9% (88,0; 96,1)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo

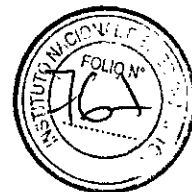
n = Número de casos

<sup>(1)</sup> 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 y ADN negativo al mes 6 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)

<sup>(2)</sup> al menos una dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)

Además, al momento del análisis final del estudio, se demostró para ambas cohortes en el análisis especificado por protocolo, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ asociada con HPV-16 y HPV-18 individualmente.

Una investigación complementaria identificó que varios casos CIN3+, CIN2+ y CIN1+ presentaban varios tipos de HPV oncogénicos en la lesión. Con el fin de diferenciar entre el (los) tipo(s) de HPV con mayor posibilidad de ser el (los) responsable(s) de la lesión, del (de los) tipo(s) de HPV sólo asociado(s) temporalmente, se aplicó la asignación tipo de HPV (análisis exploratorio). La asignación tipo de HPV consideró los tipos de HPV detectados por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en al menos una de dos muestras citológicas precedentes, además de los tipos detectados en la lesión. Basado en esta asignación tipo de HPV, los análisis excluyeron los casos (en el grupo vacunado y el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente con infecciones adquiridas HPV-16 o HPV-18 durante el estudio (ver la tabla a continuación).



**Tabla 3. Eficacia de la vacuna contra CIN3+, CIN2+ y CIN1+ asociados con HPV-16/18 - Asignación de tipo de HPV (ATP y TVC-1)**

Criterio de valoración de HPV 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	
CIN3+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	0	7312	8	100% (36,4; 100)	7338	0	7305	22	100% (81,8; 100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	0	8080	20	100% (78,1; 100)	8068	0	8103	38	100% (89,8; 100)
CIN2+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	1	7312	53	98,1% (88,4; 100)	7338	1	7305	92	98,9% (93,8; 100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	2	8080	87	97,7% (91,0; 99,8)	8068	2	8103	128	98,4% (94,3; 99,8)
CIN1+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	2	7312	90	97,8% (91,4; 99,8)	7338	3	7305	154	98,1% (94,3; 99,6)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	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  
<sup>(1)</sup> 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 y ADN negativo al mes 6 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> al menos una dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)

Además, al momento del análisis final del estudio, se demostró para ambas cohortes en la asignación de tipo de HPV, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ asociada con HPV-16 y HPV-18 individualmente.

**Tabla 4. Eficacia de la vacuna contra los criterios de valoración virológicos y citológicos asociados con HPV-16/18 (ATP y TVC-1)**

Criterio de valoración de HPV 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	
<b>Criterios de valoración virológicos</b>											
Infección persistente a 6 meses	ATP <sup>(1)</sup>	7177	29	7122	488	94,3% (91,5; 96,3)	7182	35	7137	588	94,3% (92,0; 96,1)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	7941	67	7964	661	90,2% (87,3; 92,6)	7976	73	7999	770	91,0% (88,5; 93,0)
Infección persistente a 12 meses	ATP <sup>(1)</sup>	7035	20	6984	227	91,4% (86,1; 95,0)	7082	26	7038	354	92,9% (89,4; 95,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	7812	51	7823	340	85,3% (79,9; 89,4)	7864	58	7880	478	88,2% (84,5; 91,2)
<b>Criterio de valoración citológico</b>											
Anormalidades citológicas (≥ASCUS)	ATP <sup>(1)</sup>	7340	48	7312	427	89,0% (84,9; 92,1)	7334	55	7305	575	90,7% (87,8; 93,1)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	75	8080	553	86,7% (82,8; 89,8)	8068	84	8103	714	88,6% (85,6; 91,0)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo  
n = Número de casos  
<sup>(1)</sup> 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 y ADN negativo al mes 6 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> al menos una dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 al tipo de HPV relevante (HPV-16 o HPV-18)

9

5947



Al momento del análisis final del estudio, se observó, en ambas cohortes, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra VIN1+ o ValN1+ asociados con HPV-16/18: en la cohorte ATP 80,0% (IC 96,1%: 0,3; 98,1) y en la cohorte TVC-1 83,2% (IC 96,1%: 20,2; 98,4). En el análisis de fin del estudio, la eficacia contra VIN1+ o ValN1+ asociados con HPV-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 VIN2+ o ValN2+ asociados con HPV-16 o HPV-18 en el grupo vacunado y 7 casos en el grupo control en la cohorte ATP. El estudio no fue diseñado para demostrar una diferencia entre el grupo vacunado y el grupo control para estos criterios de valoración.

No hay evidencia de protección de la enfermedad causada por los tipos de HPV para los cuales los sujetos eran ADN-HPV positivos al ingreso del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados con uno de los tipos de HPV relacionados con la vacuna antes de la vacunación fueron protegidos de la enfermedad clínica causada por el otro tipo de HPV de la vacuna.

**2.2.2 Impacto total de la vacuna sobre la carga de enfermedad por HPV**

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia total de la vacuna independientemente del tipo de ADN-HPV en la lesión y estratificado por el nivel basal de ADN-HPV y el estado serológico.

En las cohortes TVC y TVC no expuesta, las cuales incluyeron todas las mujeres vacunadas, fue demostrada la eficacia de la vacuna contra CIN3+, CIN2+ y CIN1+ (Tabla 5). También se demostró en las mismas cohortes el impacto de **CERVARIX®** sobre la reducción de la terapia local (Procedimiento de Escisión con Loop Eléctrico, Cono, Bisturí ó Laser) (Tabla 5).

TVC no expuesta es un subgrupo de TVC que incluye mujeres con citología normal, y quienes fueron ADN-HPV negativas para 14 tipos de HPV oncogénicos (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para HPV-16 y HPV-18 en el nivel basal.

**Tabla 5. Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN-HPV en la lesión, sin importar el estado 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	
CIN3+	TVC no expuesta <sup>(1)</sup>	5449	3	5436	23	87,0% (54,9; 97,7)	5466	3	5452	44	93,2% (78,9; 98,7)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	77	8682	116	33,4% (9,1; 51,5)	8694	86	8708	158	45,6% (28,8; 58,7)
CIN2+	TVC no expuesta <sup>(1)</sup>	5449	33	5436	110	70,2% (54,7; 80,9)	5466	61	5452	172	64,9% (52,7; 74,2)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	224	8682	322	30,4% (16,4; 42,1)	8694	287	8708	428	33,1% (22,2; 42,6)
CIN1+	TVC no expuesta <sup>(1)</sup>	5449	106	5436	211	50,1% (35,9; 61,4)	5466	174	5452	346	50,3% (40,2; 58,8)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	451	8682	577	21,7% (10,7; 31,4)	8694	579	8708	798	27,7% (19,5; 35,2)
Tratamiento cervical local	TVC no expuesta <sup>(1)</sup>	5449	26	5436	83	68,8% (50,0; 81,2)	5466	43	5452	143	70,2% (57,8; 79,3)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	180	8682	240	24,7% (7,4; 38,9)	8694	230	8708	344	33,2% (20,8; 43,7)

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo

n = Número de casos

<sup>(1)</sup> TVC no expuesta: Incluye todas las mujeres vacunadas (quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna) que tenían citología normal, fueron ADN-HPV negativas para los 14 tipos de HPV oncogénicos y seronegativas para HPV-16 y HPV-18 en el nivel basal.

<sup>(2)</sup> TVC: Incluye todas las mujeres vacunadas (quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna).

**2.2.3 Eficacia profiláctica contra la infección por tipos oncogénicos de HPV distintos al HPV-16 y HPV-18**

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna contra 12 tipos oncogénicos de HPV no



vacunales (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1. La eficacia de la vacuna contra una infección persistente a 6 meses y CIN2+ asociada con los tipos de HPV oncogénicos no vacunales observados en la cohorte ATP se presenta en la **Tabla 6**.

**Tabla 6. Eficacia de la vacuna contra los tipos de HPV oncogénicos no vacunales para infección persistente a 6 meses y CIN2+ (cohorte ATP)**

Cohorte ATP <sup>(1)</sup>						
Infección persistente a 6 meses						
Tipo de HPV	Análisis final del estudio			Análisis de fin del estudio		
	CERVARIX®	Control	% Eficacia (IC 96,1%)	CERVARIX®	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados con HPV-16 <sup>(2)</sup>						
HPV-31	45	199	77,5% (68,3; 84,4)	58	247	76,8% (69,0; 82,9)
HPV-33	55	100	45,1% (21,7; 61,9)	65	117	44,8% (24,6; 59,9)
HPV-35	55	43	-28,4% (-100,3; 17,2)	67	56	-19,8% (-74,1; 17,2)
HPV-52	293	315	7,4% (-9,9; 22,0)	346	374	8,3% (-6,5; 21,0)
HPV-58	111	101	-10,3% (-48,0; 17,7)	144	122	-18,3% (-51,8; 7,7)
Tipos relacionados con HPV-18 <sup>(2)</sup>						
HPV-39	147	149	1,0% (-26,7; 22,7)	175	184	4,8% (-17,7; 23,1)
HPV-45	19	79	76,1% (59,1; 86,7)	24	90	73,6% (58,1; 83,9)
HPV-59	56	59	4,8% (-42,4; 36,4)	73	68	-7,5% (-51,8; 23,8)
HPV-68	138	134	-3,1% (-33,4; 20,3)	165	169	2,6% (-21,5; 21,9)
Otros tipos <sup>(2)</sup>						
HPV-51	304	354	14,5% (-0,8; 27,4)	349	416	16,6% (3,6; 27,9)
HPV-56	182	174	-5,0% (-31,5; 16,1)	226	215	-5,3% (-27,5; 13,1)
HPV-66	168	178	5,7% (-18,4; 24,9)	211	215	2,3% (-18,7; 19,6)
CIN2+						
Tipo de HPV	Análisis final del estudio			Análisis de fin del estudio		
	CERVARIX®	Control	% Eficacia (IC 96,1%)	CERVARIX®	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados con HPV-16 <sup>(2)</sup>						
HPV-31	2	25	92,0% (66,0; 99,2)	5	40	87,5% (68,3; 96,1)
HPV-33	12	25	51,9% (-2,9; 78,9)	13	41	68,3% (39,7; 84,4)
HPV-35	1	6	83,3% (-49,1; 99,7)	3	8	62,5% (-56,5; 93,6)
HPV-52	12	14	14,3% (-108,1; 65,4)	24	33	27,6% (-26,3; 59,1)
HPV-58	6	17	64,5% (1,5; 89,2)	15	21	28,5% (-45,5; 65,7)
Tipos relacionados con HPV-18 <sup>(2)</sup>						
HPV-39	3	10	69,8%	4	16	74,9%



			(-24,2; 95,2)			(22,3; 93,9)
HPV-45 <sup>(3)</sup>	0	4	100% (-67,8; 100)	2	11	81,9% (17,0; 98,1)
HPV-59	1	4	74,9% (-178,6; 99,6)	1	5	80,0% (-79,1; 99,6)
HPV-68	5	11	54,4% (-49,8; 88,4)	11	15	26,8% (-70,7; 69,6)
Otros tipos <sup>(2)</sup>						
HPV-51	10	27	62,9% (18,0; 84,7)	21	46	54,4% (22,0; 74,2)
HPV-56	4	10	59,9% (-47,1; 91,5)	7	13	46,1% (-45,2; 81,8)
HPV-66	4	10	60,0% (-46,7; 91,6)	7	16	56,4% (-12,1; 84,8)
n= Número de casos						
<sup>(1)</sup> 3 dosis de vacuna, ADN negativo para el tipo de HPV correspondiente en el análisis al mes 0 y mes 6						
<sup>(2)</sup> Los tipos están listados en orden numérico y no de acuerdo a los datos epidemiológicos.						
<sup>(3)</sup> El número de casos CIN2+ asociados con HPV-45 sobre los cuales se estimó la eficacia de la vacuna fueron limitados.						

Al momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra infección persistente a 6 meses se ha observado para los tipos 31, 33 y 45 de HPV en la cohorte ATP y para los tipos 31, 33, 45 y 51 de HPV en la cohorte TVC-1. La eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ se ha observado para los tipos 31, 51 y 58 en la cohorte ATP y para los tipos 31, 33, 35 y 51 de HPV 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% superior a cero para los tipos de HPV-31, 33, 45 y 51 tanto para infección persistente a 6 meses como para las CIN2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para CIN2+, también se observó un límite inferior del IC 95% superior a cero para HPV tipo 39 en la cohorte ATP y HPV tipo 66 en la cohorte TVC-1.

Al momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ para todos los tipos de HPV combinados (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) excluyendo los tipos 16 y 18 de HPV fue demostrada con 54,0% (IC 96,1%: 34,0; 68,4) en la cohorte ATP y 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 CIN2+ para todos los tipos de HPV combinados excluyendo HPV tipos 16 y 18 fue del 46,8% (IC 95%: 30,7; 59,4) en la cohorte ATP y 40,8% (IC 95%: 25,5; 53,1) en la cohorte TVC-1.

#### **Eficacia clínica en mujeres de 26 años de edad en adelante**

La eficacia de **CERVARIX**<sup>®</sup> fue evaluada en un estudio clínico doble ciego, randomizado, Fase III (HPV-015) que incluyó un total de 5777 mujeres de 26 años de edad en adelante. El estudio fue llevado a cabo en América del Norte, América Latina, la región de Asia Pacífico y Europa, y permitió el enrolamiento de mujeres con antecedentes de enfermedad/infección por HPV. Se llevó a cabo un estudio interino cuando todos los sujetos habían completado la visita en el mes 48 del estudio.

Se llevaron a cabo análisis primarios de eficacia en la cohorte ATP para eficacia y en la cohorte TVC.

La eficacia de la vacuna contra el criterio primario de valoración (infección persistente a 6 meses y/o CIN1+) asociado con HPV-16/18 se resume en la siguiente tabla.

**Tabla 7. Eficacia de la vacuna contra infección persistente a 6 meses (IP 6M) y/o CIN1+ asociadas con HPV 16/18 en ATP y TVC**

Criterio de valoración de HPV-16/18	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX <sup>®</sup>	Control	% Eficacia (IC 97,7%)	CERVARIX <sup>®</sup>	Control	% Eficacia (IC 97,7%)
	N = 1898	N = 1854		N = 2772	N = 2779	
n	n	n	n	n		
IP 6M y/o CIN1+	7	36	81,1% (52,1; 94,0)	90	158	43,9% (23,9; 59,0)
IP 6M y/o CIN1+ (AAT de HPV)	7	36	81,1% (52,1; 94,0)	89	155	43,5% (23,1; 58,7)

59410



N = Número de sujetos en cada grupo.  
 n = Número de sujetos que reportaron al menos un evento en cada grupo.  
 AAT de HPV = Algoritmo de asignación de tipo de HPV.  
 IP 6M = Infección persistente a 6 meses.  
 CIN1+ = CIN1, CIN2, CIN3, AIS (adenocarcinoma *in situ*) o CCI (cáncer cervical invasivo).  
 IC = Intervalo de confianza.  
 (1) 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al mes 0 y ADN negativo al mes 6 para los tipos relevantes de HPV (HPV-16 y/o HPV-18).  
 (2) Al menos una dosis de vacuna, independientemente del ADN de HPV y el estado serológico al mes 0. Incluye el 15% de los sujetos con antecedentes de enfermedad/infección por HPV.

La eficacia de la vacuna contra la infección persistente a 6 meses fue del 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) para HPV-31 y 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) para HPV-45 en la cohorte ATP.

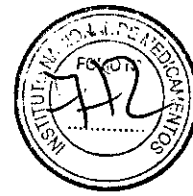
#### Eficacia clínica contra infección prevalente anal en mujeres entre 18 y 25 años de edad

El estudio HPV-009 evaluó la eficacia de la vacuna contra la infección prevalente anal en la visita a los 4 años del estudio. En la **Tabla 8** se presenta la eficacia de la vacuna contra HPV-16/18 y contra los tipos no vacunales HPV-31/33/45. Se evaluó la infección cervical en las mismas mujeres en la misma visita para fines comparativos.

**Tabla 8. Eficacia contra infección prevalente anal y cervical asociada con HPV-16/18 y HPV-31/33/45 en el estudio HPV-009**

		Número de mujeres	Número de infecciones por HPV-16/18	Eficacia de la vacuna HPV-16/18 (IC del 95%)		Número de mujeres	Número de infecciones por HPV-31/33/45	Eficacia de la vacuna HPV-31/33/45 (IC del 95%)
Cohorte completa*	Año							
	Grupo HPV	2.103	47	62,0% (47,1; 73,1)	Grupo HPV	2.103	55	49,4% (30,3; 63,6)
	Grupo control	2.107	124		Grupo control	2.107	109	
	Cuello uterino							
	Grupo HPV	2.103	40	76,4% (67,0; 83,5)	Grupo HPV	2.103	76	45,2% (27,7; 58,7)
	Grupo control	2.107	170		Grupo control	2.107	139	
Cohorte restringida**	Año							
	Grupo HPV	1.003	8	83,6% (66,7; 92,8)	Grupo HPV	1.629	31	61,8% (42,8; 75,0)
	Grupo control	986	48		Grupo control	1.684	84	
	Cuello uterino							
	Grupo HPV	1.003	10	87,9% (77,4; 94,0)	Grupo HPV	1.629	49	51,3% (31,9; 65,5)
Grupo	986	81	Grupo		1.684	104		

5 9 4 7



control				control			
---------	--	--	--	---------	--	--	--

Grupo HPV = Grupo de tratamiento vacunado con la vacuna **CERVARIX**<sup>®</sup>.  
Grupo control = Grupo de tratamiento vacunado con la vacuna Havrix<sup>®</sup> modificada (vacuna contra hepatitis A).  
\*La cohorte completa incluyó todas las mujeres con muestras anales disponibles.  
\*\*La cohorte restringida para eficacia contra la infección por HPV-16/18 incluyó sujetos de la cohorte completa sin evidencia de infección cervical prevalente por HPV 16 y HPV 18 o anticuerpos anti HPV 16 y HPV 18 antes de la vacunación, quienes recibieron tres dosis de la vacuna HPV o control. La cohorte restringida para eficacia contra la infección por HPV-31/33/45 incluyó mujeres de la cohorte completa sin evidencia de infección cervical prevalente por HPV 31, 33, o 45 antes de la vacunación, y quienes recibieron tres dosis de la vacuna HPV o control.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

La respuesta de anticuerpos a HPV-16 y HPV-18 se determinó usando un ELISA específico, el cual mostró estar correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo un análisis de neutralización de pseudoviriones desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer en EE.UU.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa cervical.

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de **CERVARIX**<sup>®</sup> se evaluó en más de 5.000 mujeres entre 9 y 55 años de edad y en más de 800 varones entre los 10 y los 18 años de edad.

En estudios clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos han seroconvertido a ambos HPV tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La media geométrica de los títulos (GMT) 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 HPV (infección natural). Los sujetos que eran inicialmente seropositivos y los seronegativos 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 HPV-16 y HPV-18 hasta 76 meses después de la primera dosis, en mujeres de 15 a 25 años al ser vacunadas. En el estudio HPV-023, esta respuesta inmune sigue siendo evaluada hasta 9,4 años (113 meses) posteriores a la primera dosis en un conjunto de la población del estudio HPV-001/007.

En el estudio HPV-023, 100% de las mujeres fueron seropositivas tanto para HPV-16 como para HPV-18 mediante ELISA o el ensayo basado en la neutralización de pseudoviriones (PBNA, del inglés Pseudovirion-Based Neutralizing Assay) hasta 9,4 años después de la primera vacunación.

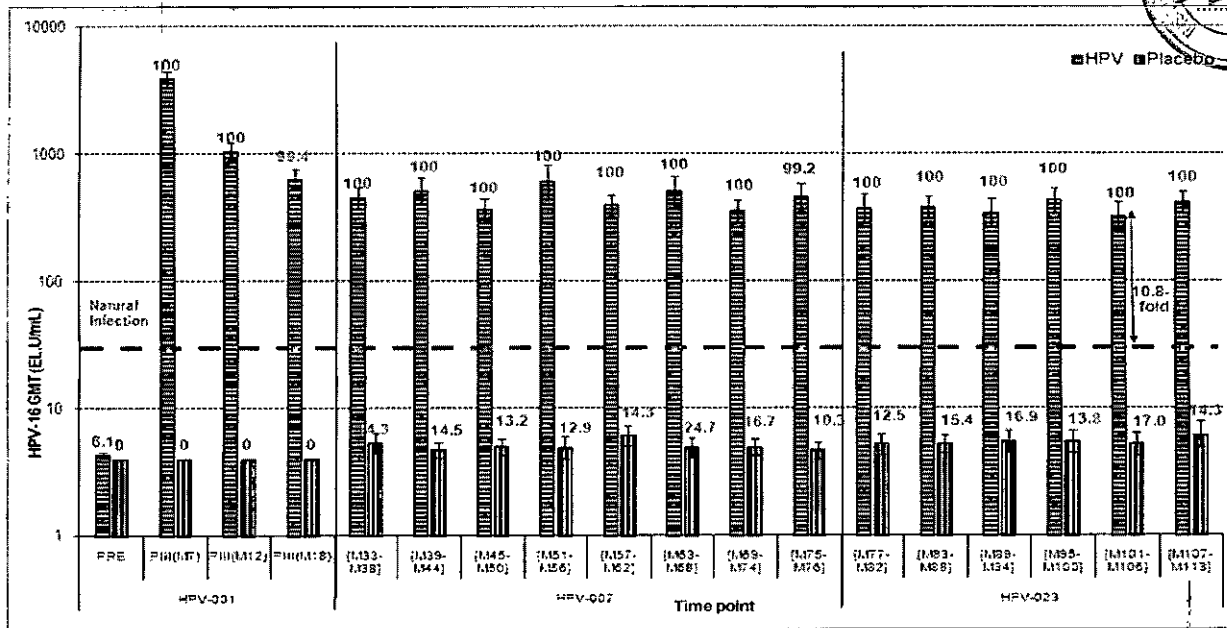
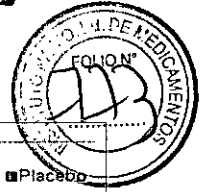
Los resultados de inmunogenicidad de los estudios HPV-001/007/023 se presentan en los siguientes gráficos:

**Evolución de las GMTs para anticuerpos IgG anti-HPV-16 durante los estudios HPV-001, HPV-007 y HPV-023 (cohorte ATP para inmunogenicidad)**

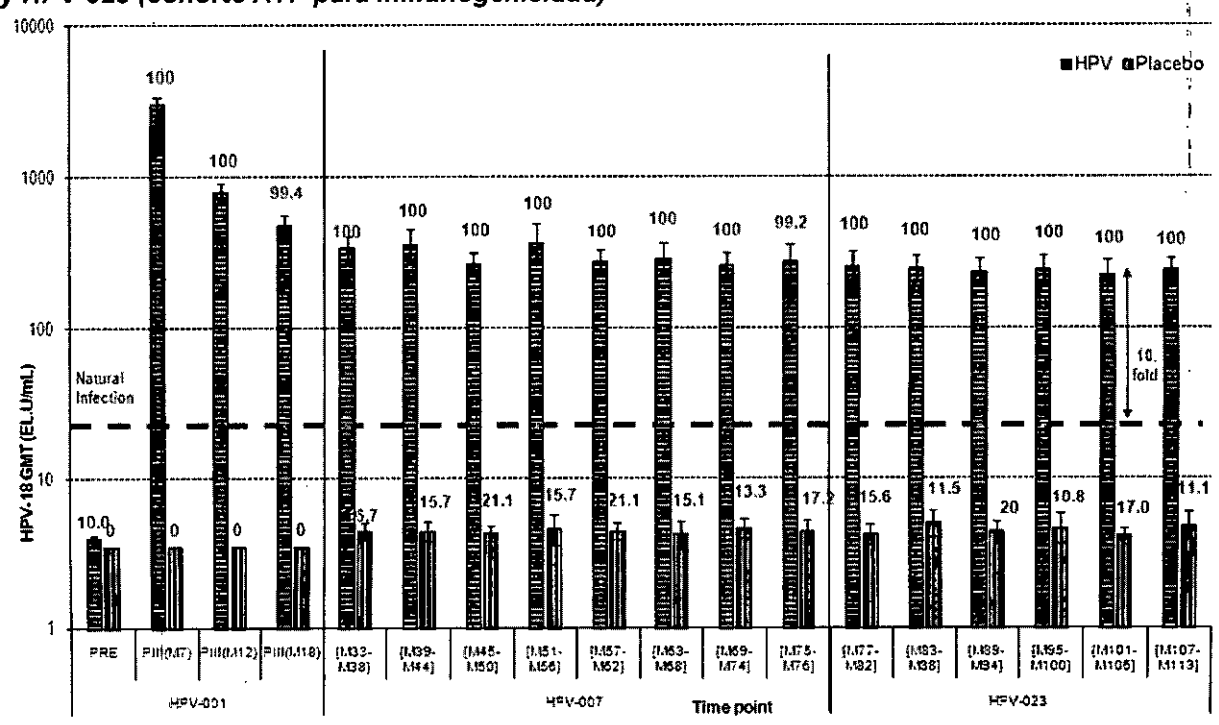
9

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA





**Evolución de las GMTs para anticuerpos IgG anti-HPV-18 durante los estudios HPV-001, HPV-007 y HPV-023 (cohorte ATP para inmunogenicidad)**



La media geométrica de los títulos (GMT) de IgG inducidos por la vacuna tanto para HPV-16 como para HPV-18 tuvo un pico al mes 7 y luego descendió hasta alcanzar una meseta a partir del mes 18 sin disminución sustancial hasta el final del periodo de seguimiento (mes 113). Al mes 113, las GMTs para ambos, HPV-16 y HPV-18, todavía eran al menos 10 veces mayores que los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que eliminaron la infección por HPV (infección natural) y 100% de las mujeres fueron 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. Un perfil cinético similar fue observado con los anticuerpos neutralizantes.

9



*Puente inmunológico de la eficacia de CERVARIX® demostrada en el grupo entre 15 a 25 años de edad a otros grupos etarios*

En un análisis conjunto (HPV-029, -030 y -048), el 99,7% y el 100% de las niñas de 9 años de edad seroconvirtieron a los tipos 16 y 18 de HPV, respectivamente luego de la tercera dosis (al mes 7) con GMT de al menos 1,4 veces y 2,4 veces mayor en comparación con las mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos (HPV-012 y -013) realizados en niñas de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron tanto al HPV tipo 16 como al 18 luego de la tercera dosis (en el mes 7) con GMTs al menos 2 veces mayores según lo comparado con mujeres de 15 a 25 años de edad.

En un estudio clínico en curso (HPV-070) llevado a cabo en niñas de 9 a 14 años de edad que recibieron un esquema de 2 dosis (0,6 meses o 0,12 meses), todos los sujetos seroconvirtieron tanto para HPV-16 como para HPV-18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmune luego de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años de edad, demostró no ser inferior a la respuesta inmune luego de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años de edad.

La eficacia de CERVARIX® se infiere en base a los datos de inmunogenicidad observados en niñas vacunadas de 9 a 14 años de edad.

*Inmunogenicidad en mujeres de 26 años de edad en adelante*

En el estudio Fase III (HPV-015) realizado en mujeres de 26 años de edad en adelante, a los 48 meses, es decir 42 meses luego de completar el esquema de vacunación completo, el 100% y 99,4% de las mujeres inicialmente seronegativas permanecieron seropositivas para anticuerpos anti-HPV-16 y anti-HPV-18, respectivamente. Los títulos de anticuerpos alcanzaron un pico al mes 7, luego descendieron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta hasta el mes 48.

En otro estudio clínico (HPV-014) llevado a cabo en mujeres de 26 a 55 años de edad (N= 362), todos los sujetos fueron seropositivos para HPV tanto para tipo 16 como para tipo 18 luego de la tercera dosis (al mes 7). Las GMTs fueron menores en esta población en comparación con mujeres de 15 a 25 años de edad.

Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para HPV-16 y todos los sujetos excepto uno se mantuvieron seropositivos para HPV-18 durante la fase de seguimiento (hasta el mes 48) manteniendo niveles de anticuerpos con una magnitud superior a aquellos encontrados luego de una infección natural.

*Comparación de inmunogenicidad de CERVARIX® y Gardasil*

*En niñas de 9 a 14 años de edad*

En un estudio comparativo con Gardasil (estudio HPV-071) en niñas de 9 a 14 años de edad, se demostró la superioridad de la respuesta inmune provocada por CERVARIX® administrada de acuerdo al esquema de 2 dosis 0, 6 meses en comparación con Gardasil administrada de acuerdo a los esquemas de 2 dosis 0,6 meses y el estándar de 3 dosis 0, 2, 6 meses para ambos HPV-16 y HPV-18 por ELISA (Tabla 9).

**Tabla 9. Evaluación de superioridad de respuesta inmune anti-HPV-16 y anti-HPV-18 para CERVARIX® (esquema 2 dosis 0, 6 meses) sobre Gardasil (esquema 2 dosis 0, 6 meses y esquema 3 dosis 0, 2, 6 meses) un mes y seis meses después de la última dosis (Cohorte Total Vacunada)**

	Anticuerpos	N	GMT	N	GMT	Relación GMT (CERVARIX®/Gardasil) IC del 95% (LI; LS)
Mes 7		CERVARIX® 0, 6 meses		Gardasil 0, 6 meses		
	Anti-HPV-16	357	8.256	353	4.886	1,7 (1,5; 1,9)
	Anti-HPV-18	357	5.268	353	1.166	4,5 (4,0; 5,1)
		CERVARIX® 0,6 meses		Gardasil 0, 2, 6 meses		
	Anti-HPV-16	357	8.256	351	4.789	1,7 (1,5; 1,9)



	Anti-HPV-18	357	5.268	351	1.636	3,2 (2,8; 3,7)
Mes 12		<b>CERVARIX®</b> 0, 6 meses		Gardasil 0, 6 meses		
	Anti-HPV-16	355	2.217	347	1.260	1,8 (1,5; 2,0)
	Anti-HPV-18	355	1.296	347	261	5,0 (4,3; 5,7)
		<b>CERVARIX®</b> 0, 6 meses		Gardasil 0, 2, 6 meses		
	Anti-HPV-16	355	2.217	348	1.567	1,4 (1,2; 1,6)
	Anti-HPV-18	355	1.296	348	469	2,8 (2,4; 3,2)

GMT = Media geométrica de los títulos de anticuerpos por ELISA.

N = Número de los sujetos con resultados post-vacunación disponibles.

IC del 95% = Intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo ANOVA – varianza agrupada); LI = Límite Inferior, LS = Límite Superior; valor p = 0,0001.

La asociación entre los niveles de anticuerpos y la eficacia clínica no fue comprendida totalmente.

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 a 45 años de edad, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune provocada por **CERVARIX®** para anticuerpos neutralizantes contra HPV-16 y HPV-18 en todas las cohortes etarias hasta los tres años luego de la primera vacunación (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Evaluación de no inferioridad\* en términos de títulos de anticuerpos de neutralización entre CERVARIX® y Gardasil para HPV-16 y HPV-18 al mes 7 y al mes 60 (ATP) en el estudio HPV-010**

		Edad (Años)	CERVARIX®		Gardasil		Relación GMT CERVARIX®/Gardasil
			N	GMT (ED <sub>50</sub> )	N	GMT (ED <sub>50</sub> )	IC 97,6% al mes 7 IC 95% al mes 60
Mes 7	HPV-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)
	HPV-18	18-26	118	16487	131	2258	7,3 (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	HPV-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)
	HPV-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<sub>50</sub> = Dosis estimada = dilución sérica brindando una reducción al 50% de la señal en comparación con un control sin GMT sérica = media geométrica del título de anticuerpos.

N = Número de sujetos con resultados disponibles luego de la vacunación.

Se demostró la no inferioridad cuando el límite inferior del IC 97,6% o IC 95% fue mayor a 0,5.

\* También se demostró la superioridad de respuesta inmune provocada por **CERVARIX®** hasta el mes 60 para anticuerpos neutralizantes contra HPV-16 y HPV-18 en todas las cohortes etarias. La asociación entre los niveles de anticuerpos y la eficacia clínica no fue comprendida totalmente.

La eficacia de **CERVARIX**<sup>®</sup> contra lesiones genitales vulvares y vaginales premalignas y cáncer causados por HPV-16 o HPV-18 se infiere en base a los datos de inmunogenicidad del estudio HPV-010 y en base a la eficacia mostrada por Gardasil contra esos criterios de valoración.

*Inmunogenicidad en mujeres infectadas por VIH*

En un estudio clínico llevado a cabo en 120 sujetos asintomáticos VIH positivos de 18 a 25 años de edad (60 sujetos recibieron **CERVARIX**<sup>®</sup>), todos los sujetos fueron seropositivos para HPV tanto tipo 16 como tipo 18 luego de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para HPV tipo 16 y 18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs parecen ser menores en esta población que las observadas en sujetos VIH negativos pero fueron más de quince veces mayores que la respuesta a una infección natural por HPV y equivalentes o mayores a los niveles de GMT para el cual se demostró la eficacia sostenida.

**CERVARIX**<sup>®</sup> ha demostrado ser generalmente bien tolerada en mujeres de 18 a 25 años de edad infectadas con VIH hasta seis meses después de la última dosis de vacuna y durante el periodo de 12 meses del estudio, la vacuna no afectó el recuento de CD4+, la carga viral ni la etapa clínica del VIH.

*Inmunogenicidad en hombres de 10 a 18 años de edad*

Se evaluó la inmunogenicidad en hombres en dos estudios clínicos HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos mostraron una inmunogenicidad comparable entre hombres y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos seroconvirtieron a ambos HPV-16 y 18 y los niveles de GMT no fueron inferiores a los observados en mujeres entre 15 y 25 años de edad en el estudio HPV-012.

**Propiedades farmacocinéticas:**

No se requiere una evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

**Estudios Clínicos:**

Ver **Propiedades farmacodinámicas**.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

**Posología**

Seguir las recomendaciones de vacunación vigentes del Ministerio de Salud de la Nación.

**Esquema:** Dos dosis de 0,5 ml cada una a 0,6 meses en sujetos entre los 9 y 14 años de edad\*

Para sujetos desde los 15 años en adelante, se debe administrar un esquema de tres dosis a 0, 1, 6 meses\*\*

\*Si la segunda dosis de vacuna es administrada antes del 5º mes luego de la primera dosis, siempre debe administrarse una tercera dosis. Si es necesario flexibilizar el esquema de vacunación, la segunda dosis puede ser administrada entre los 5 y 13 meses luego de la primera dosis.

\*\*Si es necesario flexibilizar el esquema de vacunación, la segunda dosis puede ser administrada entre el primer mes y los dos meses y medio posteriores a la primera dosis y la tercera dosis entre los cinco y doce meses posteriores a la primera dosis.

Aunque no ha sido establecida la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado una respuesta anamnésica luego de la administración de una dosis de desafío (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

**Modo de administración**

**CERVARIX**<sup>®</sup> se debe aplicar por inyección intramuscular en la región deltoidea (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES**).

**CONTRAINDICACIONES:**

**CERVARIX**<sup>®</sup> no debe ser administrada a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

9



### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión de la historia clínica (en especial respecto de vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer de tratamiento médico y supervisión apropiados para los raros casos de eventos anafilácticos posteriores a la administración de la vacuna.

Puede ocurrir síncope (desmayo) a continuación, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la aplicación de una inyección. Es importante que se establezcan los procedimientos para evitar cualquier injuria por los desmayos.

Como sucede con otras vacunas, la administración de **CERVARIX®** deberá posponerse en sujetos que padezcan enfermedad febril aguda severa. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfrío, no debería ser motivo para retrasar la vacunación.

**Bajo ninguna circunstancia CERVARIX® debe administrarse por vías intravascular o intradérmica.**

No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de **CERVARIX®**.

Como con otras vacunas que se administran por vía intramuscular, **CERVARIX®** debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos.

Como con otras vacunas, podría no alcanzarse una respuesta inmunológica protectora en todas las personas vacunadas.

**CERVARIX®** es una vacuna profiláctica. No es un hecho esperado el que **CERVARIX®** prevenga la progresión de las lesiones por HPV presentes al momento de la vacunación.

**CERVARIX®** no provee protección contra todos los tipos oncogénicos de HPV (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

La vacunación es la prevención primaria y no sustituye al examen regular (prevención secundaria) o las precauciones a tomar contra la exposición al HPV y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto en los sujetos asintomáticos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de los cuales se disponen datos limitados (Ver **Propiedades farmacodinámicas**), no se disponen de datos del uso de **CERVARIX®** en pacientes con una respuesta inmune alterada como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresivo. Para estos individuos, podría no alcanzarse una respuesta inmune adecuada.

No ha sido completamente establecida la duración de la protección. Se ha observado eficacia protectora sostenida hasta 9,4 años luego de la primera dosis. Se están llevando a cabo estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

### Interacciones medicamentosas:

#### Uso con otras vacunas:

**CERVARIX®** puede ser administrada concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas: Vacuna antígeno reducido difteria-tétanos-pertusis acelular (dTpa), vacuna poliovirus inactivada (IPV) y la vacuna combinada dTpa-IPV, vacuna anti-hepatitis A (inactivada) (HepA), vacuna anti-hepatitis B (rDNA) (HepB) y la vacuna combinada HepA-HepB.

La administración de **CERVARIX®** al mismo tiempo que Twinrix® (vacuna combinada HepA-HepB) no ha demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos para los antígenos de HPV y hepatitis A. La media geométrica del título de anticuerpos anti-HBs fue menor en la coadministración, pero se desconoce la significancia clínica de esta observación ya que las tasas de seroprotección se mantienen iguales. La proporción de sujetos que alcanzó un título de anticuerpos anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml fue del 98,3% para la vacunación concomitante y 100% para la vacunación con Twinrix® solamente.

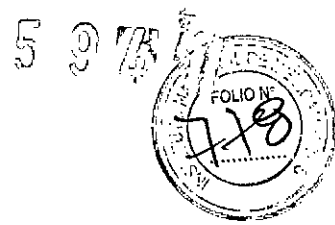
Si **CERVARIX®** se administrara simultáneamente con otras vacunas inyectables, siempre deberán aplicarse en sitios de inyección diferentes.

#### Uso con anticonceptivos hormonales:

En estudios clínicos de eficacia, aproximadamente el 60% de las mujeres que recibieron **CERVARIX®** usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de **CERVARIX®**.

#### Uso con inmunosupresores sistémicos:

Como sucede con otras vacunas, podría esperarse que no se obtenga una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamientos inmunosupresivos.



**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:**

**Carcinogénesis/mutagénesis**

No se realizaron estudios con **CERVARIX®**. Sin embargo, el adyuvante MPL no fue mutagénico en ensayos estándar de mutagenicidad.

**Toxicología reproductiva**

Estudios en animales llevados a cabo con **CERVARIX®** administrada a ratas hembra no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a fertilidad, embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

**Toxicología y/o farmacología animal**

Los datos pre-clínicos no revelan un daño especial para humanos en base a estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetida, tolerancia local y farmacología de seguridad cardiovascular/respiratoria.

**Embarazo y lactancia:**

**Fertilidad**

Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**.

**Embarazo**

El efecto de **CERVARIX®** sobre la supervivencia y el desarrollo embriofetal, perinatal y posnatal ha sido evaluado en ratas. Los estudios en estos animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Los datos recolectados de mujeres embarazadas como parte de estudios clínicos, registros de embarazo y estudios epidemiológicos, no sugieren que la vacunación con **CERVARIX®** altere el riesgo de resultados anormales en los recién nacidos incluyendo defectos de nacimiento. Los datos son insuficientes para concluir si la vacunación o no con **CERVARIX®** afecta el riesgo de aborto espontáneo. Se aconseja a las mujeres embarazadas, o que intentan quedar embarazadas, que pospongan la vacunación hasta la finalización del embarazo.

**Lactancia**

El efecto en niños amamantados de madres a las que se les administró **CERVARIX®** no ha sido evaluado en estudios clínicos.

**CERVARIX®** sólo deberá utilizarse durante el período de lactancia cuando las posibles ventajas excedan los riesgos posibles.

Los datos serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-HPV16 y anti-HPV18 a través de la leche durante el período de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna son excretados en la leche humana.

**Capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas:**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS:**

**Datos de estudios clínicos**

En estudios clínicos, se administraron cerca de 45.000 dosis de **CERVARIX®** a 16.000 mujeres aproximadamente con edades comprendidas entre los 9 y 72 años, y se administraron cerca de 7.800 dosis a 2.600 varones aproximadamente con edades comprendidas entre los 10 y 18 años. Estos sujetos fueron monitoreados para determinar la seguridad de la vacuna.

La reacción más comúnmente observada después de la administración de la vacuna fue el dolor en el sitio de inyección, el cual ocurrió después del 78% de la totalidad de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con la vacunación se clasificaron por frecuencia.

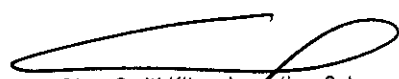
Las frecuencias se informaron como:

Muy comunes  $\geq 1/10$

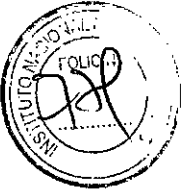
Comunes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco comunes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

9

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA

5 9 4 7



Raramente  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$   
Muy raramente  $< 1/10.000$   
No conocida (no puede ser estimada de los datos disponibles)

*Infecciones e infestaciones:*

Poco comunes: Infección del tracto respiratorio superior.

*Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:*

Poco comunes: Linfadenopatía.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: Mareos.

*Trastornos gastrointestinales:*

Comunes: Manifestaciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:*

Comunes: Picazón/prurito, erupción, urticaria.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Muy comunes: Mialgia.

Comunes: Artralgia.

*Trastornos generales y relacionados con el sitio de aplicación:*

Muy comunes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, tumefacción; fatiga.

Comunes: Fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ).

Poco comunes: Otras reacciones en el sitio de inyección como induración, parestesia local.

**Datos post-comercialización**

*Trastornos del sistema inmune:*

Raramente: Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas), angioedema.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Raramente: Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, a veces acompañado con movimientos tónico-clónicos.

**INCOMPATIBILIDADES:**

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Los datos disponibles son insuficientes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

**PRESENTACIÓN:**

**CERVARIX®** se presenta en jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión) con o sin aguja o en frasco ampolla (0,5 ml de suspensión).

**CONSERVACIÓN:**

Conservar en heladera ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ). No congelar.

Conservar en el envase original protegido de la luz.

**INSTRUCCIONES PARA USO Y MANEJO:**

Durante el almacenamiento de la jeringa/frasco ampolla puede observarse un depósito blanco, fino, con

59411



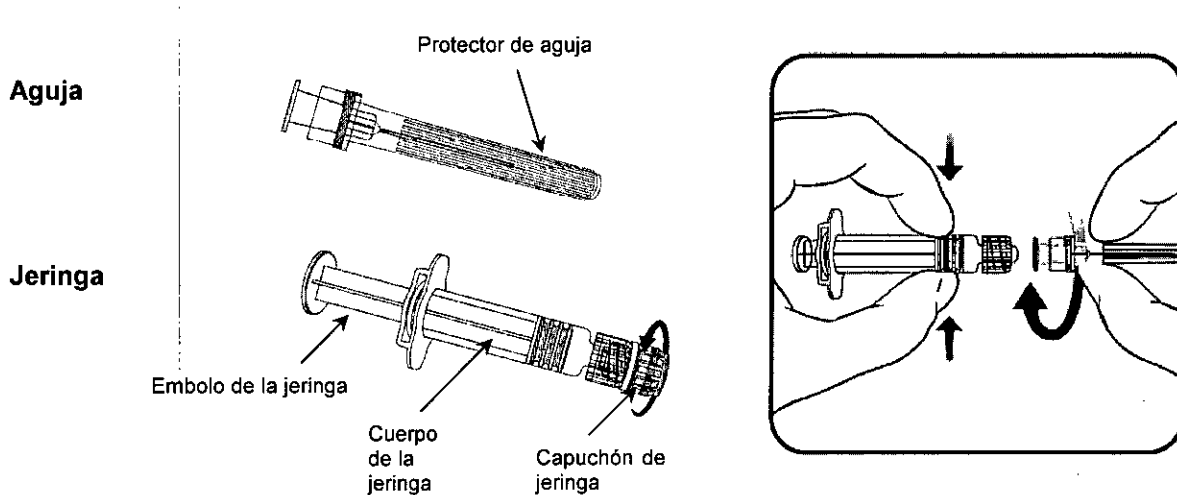
un sobrenadante transparente incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

El contenido de la jeringa/frasco ampolla debe inspeccionarse visualmente antes y después de agitarlo para observar la presencia de partículas extrañas y/o de un aspecto físico anormal antes de la administración.

Si se observaran estas características la vacuna debe descartarse.

La vacuna debe agitarse exhaustivamente antes de utilizarla.

#### Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada



1. Sostener el **cuerpo** de la jeringa en una mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa), desenroscar el capuchón de la jeringa girándolo en sentido antihorario.
2. Para unir la aguja a la jeringa, girar la aguja en sentido horario en la jeringa hasta que sienta que trabó (ver dibujo).
3. Quitar el protector de aguja, que en ocasiones puede ser un poco duro.
4. Administrar la vacuna.

Todo producto de desecho no utilizable debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.166.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS024

Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp.N° .....

9





PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

**CERVARIX®**

**VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18**

**Suspensión inyectable**

Venta Bajo Receta

**Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de recibir esta vacuna.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas.
- Si alguno de los eventos adversos se agrava, o si nota cualquier evento adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. ¿Qué es **CERVARIX®** y para qué se usa?
2. ¿Qué necesita saber antes que le administren **CERVARIX®**?
3. ¿Cómo se administra **CERVARIX®**?
4. Posibles reacciones adversas
5. ¿Cómo conservar **CERVARIX®**?
6. Contenido del envase y otra información

**1. ¿Qué es CERVARIX® y para qué se usa?**

**CERVARIX®** es una vacuna desarrollada para proteger a las mujeres contra las enfermedades causadas por infección por el Papilomavirus Humano (HPV).

Estas enfermedades incluyen:

- Cáncer cervical (cáncer del cervix, es decir la parte inferior del útero o matriz), cáncer vulvar, cáncer vaginal y cáncer anal,
- Lesiones precancerosas cervical, vulvar, vaginal y anal (cambios en las células que tienen un riesgo de convertirse en cáncer).

Los tipos de Papilomavirus Humano (HPV) contenidos en la vacuna (HPV tipos 16 y 18) son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervical, del 80% de los casos de cáncer vaginal y el 90% de los casos de cáncer anal. Otros tipos de HPV pueden también causar cáncer ano-genital. **CERVARIX®** no protege contra todos los tipos de HPV.

**CERVARIX®** trabaja estimulando la producción de anticuerpos contra los tipos 16 y 18 de HPV. En estudios clínicos, estos anticuerpos han demostrado que protegen a las mujeres de 15 años de edad en adelante contra las enfermedades relacionadas con HPV-16 y 18. Esta vacuna también estimula la producción de anticuerpos en niñas y adolescentes de 9 a 14 años de edad, y en mujeres de 26 a 55 años de edad.

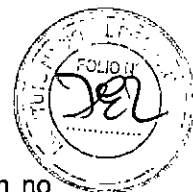
Aunque la vacunación puede protegerla contra el cáncer cervical, **esto no sustituye** el control cervical regular. Usted debe seguir los consejos de su médico sobre el frotis cervical/Test de Papanicolau y las medidas de prevención y protección.

**CERVARIX®** no es infecciosa y por eso no puede causar enfermedades relacionadas con HPV.

**CERVARIX®** no trata enfermedades relacionadas con HPV presentes al momento de la vacunación.

Como con todas las vacunas, **CERVARIX®** puede no proteger totalmente a todas las personas vacunadas.

5 9 4 1 1



Personas con un sistema inmune debilitado, por ejemplo debido a una infección por VIH, pueden no obtener el beneficio completo de **CERVARIX®**.

**CERVARIX®** no protege contra otras enfermedades que no son causadas por el Papilomavirus Humano.

La duración de la protección es actualmente desconocida. En estudios clínicos, se ha observado una protección sostenida por hasta 9,4 años luego de la primera dosis. Se están llevando a cabo estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

## 2. ¿Qué necesita saber antes que le administren **CERVARIX®**?

### **CERVARIX® no debe ser administrada:**

- Si usted ha tenido previamente una reacción alérgica con **CERVARIX®**, o con algún ingrediente que contiene **CERVARIX®**. Los principios activos y otros ingredientes de **CERVARIX®** están listados al final del prospecto. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir picazón en la piel, falta de aire, e hinchazón de la cara o la lengua.

### **Tener especial cuidado con **CERVARIX®**:**

- Si usted tiene una infección severa con alta temperatura. Puede ser necesario posponer la vacunación hasta la recuperación. Una infección menor tal como un resfriado no debería ser un problema, pero primero hable con su médico.

- Si usted tiene un problema de sangrado o moretones con facilidad.

Puede ocurrir desmayo luego, o incluso antes, de una inyección, por lo tanto avise a su médico o enfermero si usted se ha desmayado con inyecciones previas.

### **Uso de otros medicamentos o vacunas**

- Por favor informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otra medicación, incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.
- **CERVARIX®** puede ser administrada con otras vacunas normalmente recomendadas en sitios de inyección diferentes (otra parte de su cuerpo, por ejemplo el otro brazo) en la misma visita. Consulte a su médico por consejos acerca de las vacunas que pueden ser administradas al mismo tiempo que **CERVARIX®**.
- **CERVARIX®** puede no tener un efecto óptimo si es usada con otros medicamentos que pueden suprimir el sistema inmune.
- En estudios clínicos, los anticonceptivos orales (por ejemplo, las pastillas) no redujeron la protección obtenida con **CERVARIX®**.

### **Embarazo y Lactancia**

El uso de **CERVARIX®** durante el embarazo debe ser discutido con su médico. Si queda embarazada durante el curso de vacunación o si usted está intentando quedar embarazada, se recomienda que posponga la vacunación hasta que se haya completado el embarazo.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el esquema de inmunización con **CERVARIX®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Consulte a su médico por consejos acerca de la lactancia antes de recibir **CERVARIX®**.

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el esquema de inmunización con **CERVARIX®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

## 3. ¿Cómo se administra **CERVARIX®**?

El médico administrará **CERVARIX®** como una inyección dentro del músculo.

El número total de inyecciones que usted recibirá dependerá de su edad al momento de la primera inyección.

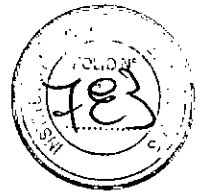
Si usted tiene entre 9 y 14 años de edad, **CERVARIX®** puede ser administrada por su médico de acuerdo a un esquema de 2 dosis según se indica a continuación:

Esquema de 2 dosis:

Primera inyección: En la fecha elegida.

9

5947



Segunda inyección: Administrada a los 6 meses después de la primera inyección.

Si la segunda inyección de vacuna es administrada antes del 5º mes luego de la primera dosis, siempre debe administrarse una tercera dosis.

Si usted tiene 15 años de edad o más, **CERVARIX®** puede ser administrada por su doctor sólo de acuerdo al esquema de 3 dosis.

Esquema de 3 dosis:

Primera inyección: En la fecha elegida.

Segunda inyección: 1 mes después de la primera inyección.

Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección.

Si es necesario, el esquema de vacunación puede ser más flexible. Por favor hable con su médico para mayor información.

#### **Si pierde una dosis de CERVARIX®**

Es importante que usted siga las instrucciones de su médico o enfermero respecto de las visitas siguientes. Si usted olvida volver a su médico al momento del esquema indicado, solicite el consejo de su médico.

Si usted no termina el curso de vacunación completo, puede no obtener la mejor respuesta y protección de la vacunación.

#### **4. Posibles reacciones adversas**

Como todos los medicamentos, **CERVARIX®** puede causar eventos adversos, aunque no todos los tienen.

Usted puede sentir:

- Dolor o molestia en el sitio de inyección.

o es posible que usted vea un poco de:

- Enrojecimiento o hinchazón en el sitio de inyección.

Sin embargo, estos efectos usualmente desaparecen en pocos días.

Otros eventos adversos que ocurrieron en estudios clínicos con **CERVARIX®** fueron los siguientes:

**Muy comunes** (estos pueden ocurrir con más de 1 en 10 dosis de la vacuna):

- Dolor de cabeza
- Dolor en los músculos, sensibilidad o debilidad muscular, no causados por el ejercicio
- Fatiga

**Comunes** (estos pueden ocurrir con hasta 1 en 10 dosis de la vacuna):

- Síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
- Picazón, erupción roja en piel, urticaria
- Dolor en las articulaciones
- Fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

**Poco comunes** (estos pueden ocurrir con hasta 1 en 100 dosis de la vacuna):

- Infección del tracto respiratorio superior
- Glándulas inflamadas en el cuello, en la axila o en la ingle
- Mareos
- Otras reacciones en el sitio de inyección tales como durezas, hormigueo o entumecimiento

**Raras** (estos pueden ocurrir con hasta 1 en 1.000 dosis de la vacuna):

- Reacciones alérgicas. Estas pueden ser reconocidas por:
  - Picazón de las manos y pies
  - Hinchazón de los ojos y cara
  - Dificultad para respirar o tragar
  - Disminución repentina de la presión arterial y pérdida de la conciencia

9

5 9 4 7



Estas reacciones se producirán generalmente antes de abandonar el consultorio del médico. Sin embargo, si su niña/o tiene cualquiera de estos síntomas usted debe contactar al médico urgentemente.

- Desmayos a veces acompañados de temblores o rigidez

Si alguno de los eventos adversos se agrava, o si nota cualquier evento adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

#### **Informe de reacciones adversas**

Si usted padece eventos adversos, consulte con su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. ¿Cómo conservar CERVARIX®?**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

No usar **CERVARIX®** luego de la fecha de vencimiento que está indicada en el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes indicado.

Conservar en heladera (2°C a 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original con el fin de protegerla de la luz.

Los medicamentos no deben desecharse en las cañerías ni en el residuo domiciliario. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

#### **6. Contenido del envase y otra información**

##### **¿Qué contiene CERVARIX®?**

- Los principios activos son:

Cada dosis (0,5 ml) de la suspensión inyectable de **CERVARIX®** contiene:

Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16<sup>1</sup> 20 mcg; Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18<sup>1</sup> 20 mcg; 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)<sup>2</sup> 50 mcg; Hidróxido de aluminio hidratado<sup>2</sup> (Al<sup>3+</sup>) 0,5 mg.

<sup>1</sup>Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes a virus (VLPs- sigla en inglés virus-like particles) producida mediante tecnología ADN usando un sistema de expresión de Baculovirus.

<sup>2</sup>El sistema adyuvante AS04 propiedad de GlaxoSmithKline está compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL).

- Otros ingredientes son:

Cloruro de sodio, Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado, Agua para inyección.

##### **¿Cuál es el aspecto de CERVARIX® y el contenido del empaque?**

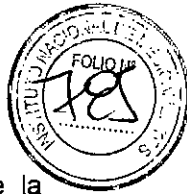
**CERVARIX®** se presenta como una suspensión para inyección en frasco ampolla o jeringa prellenada monodosis (1 dosis=0,5 ml).

##### **Instrucciones para uso**

La siguiente información es dirigida a médicos o profesionales de la salud solamente:

Durante el almacenamiento de la jeringa/frasco ampolla puede observarse un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

El contenido de la jeringa/frasco ampolla debe inspeccionarse visualmente antes y después de agitarlo

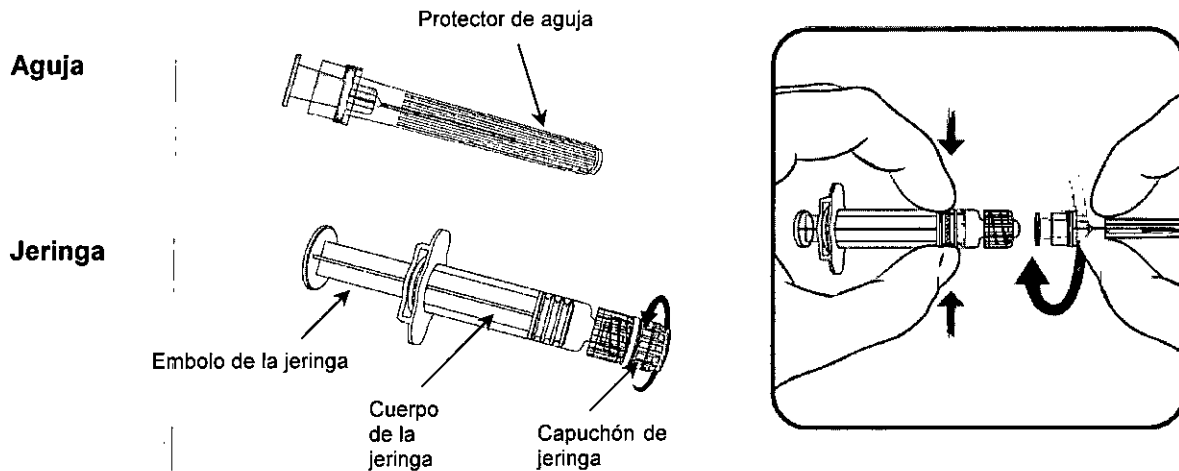


para observar la presencia de partículas extrañas y/o de un aspecto físico anormal antes de la administración.

Si se observaran estas características la vacuna debe descartarse.

La vacuna debe agitarse exhaustivamente antes de utilizarla.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada



1. Sostener el **cuerpo** de la jeringa en una mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa), desenroscar el capuchón de la jeringa girándolo en sentido antihorario.
2. Para unir la aguja a la jeringa, girar la aguja en sentido horario en la jeringa hasta que sienta que trabó (ver dibujo).
3. Quitar el protector de aguja, que en ocasiones puede ser un poco duro.
4. Administrar la vacuna.

Todo producto de desecho no utilizable debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.166.  
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD), Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS024

Fecha de última revisión: ...../...../..... Disp. N°.....