

652

Hoja Internacional de Datos, versión 2 (31/01/2007)

Cervarix®

1. Nombre del producto medicinal

Cervarix®

Vacuna contra el virus del papiloma humano Tipos 16 y 18 (recombinante con adyuvante AS04)

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 virus del papiloma humano tipo 16 ¹	20 microgramos
Proteína L1 virus del papiloma humano tipo 18 ¹	20 microgramos
3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) ²	50 microgramos
Hidróxido de aluminio hidratado ²	0.5 miligramos Al ³⁺

¹Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes al virus (VLP) producida mediante tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión del baculovirus

²El sistema adyuvante AS04, patentado por GlaxoSmithKline, está compuesto de hidróxido de aluminio y 3-*O*-desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL) (véase el apartado 5.1).

3. Forma farmacéutica

Suspensión inyectable.

4. Detalles clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cervarix® está indicado en mujeres, a partir de los 10 años de edad, para la prevención del cáncer cervicouterino (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma), mediante la protección contra infecciones incidentes y persistentes; las anomalías citológicas incluyendo células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) y la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), CIN1 y las lesiones precancerosas (CIN 2 y CIN3) causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico Tipos 16 y 18 (ver la sección 5.1).

Además, se ha demostrado la eficacia de *Cervarix®* contra las infecciones persistentes causadas por otros tipos oncogénicos del VPH, adicionales a VPH-16 y VPH-18 (ver la sección 5.1)

4.2 Posología y método de administración

El esquema de vacunación primaria consiste en tres dosis.

El programa recomendado de vacunación es 0, 1, 6 meses. Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2.5 meses después de la primera dosis.

No ha sido establecida la necesidad de una dosis de refuerzo después de este tiempo (véase el apartado 5.1).

Cervarix® se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea (véanse también los apartados 4.4 y 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Cervarix® no deberá ser administrada a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna (véanse los apartados 2 y 6.1).

4.4 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.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de *Cervarix*® deberá posponerse en los pacientes 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*®.

Como ocurre con 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 pacientes 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. Los tipos VPH-16 y VPH-18 no son responsables en todos los casos de cáncer cervicouterino (véase el apartado 5.1).

Otros tipos de VPH oncogénicos también pueden causar este tipo de cáncer. Es posible que las infecciones por el VPH y los desenlaces clínicos relacionados causados por otros tipos oncogénicos no se prevengan por la vacunación

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

No se tiene información sobre el uso de *Cervarix*® en pacientes con una respuesta inmune reducida como pacientes con VIH o bajo tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada. No se ha establecido la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 5.5 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección (vea la sección 5.1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con otras vacunas

No se han obtenido datos sobre la administración concomitante de *Cervarix*® y otras vacunas. 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.

4.6 Uso en el embarazo y la lactancia

Embarazo

No se han hecho estudios específicos de la vacuna con mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico prelicencia, se reportaron embarazos. Estos datos son insuficientes para recomendar el empleo de *Cervarix*® durante el embarazo. Por lo tanto, deberá posponerse la vacunación hasta después de la terminación del embarazo. Se ha evaluado en ratas el efecto de *Cervarix*® en la supervivencia y en el desarrollo del embrión - feto, en efectos perinatales y postnatales. 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 postnatal.

Lactancia

No se ha evaluado, en estudios clínicos, el efecto en los lactantes cuyas madres recibieron *Cervarix*™ durante el periodo de lactancia.

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

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

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

4.8 Efectos indeseables

En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45,000 dosis de *Cervarix*® a aproximadamente 16,000 pacientes de 10-68 años. Se continuó estudiando a estos pacientes 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 ($\geq 1/10$)

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

Infrecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Muy infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea

Infrecuentes: mareos

Trastornos digestivos:

Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:

Frecuentes: comezón/prurito, erupción, 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, como dolor, rubor, tumefacción y fatiga.

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

Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles son insuficientes.

5. Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Cervarix® es una vacuna recombinante no infecciosa preparada usando las partículas similares al virus (VLP) muy purificadas de la proteína principal de la cápside L1 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 L1 VLP 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 administrados únicamente con adyuvante de sal de aluminio [Al(OH)3].

Con base en una opinión generalizada entre expertos ("*HPV vaccines and screening in the prevention of Cervical Cancer*", Vaccine 24, suplemento 3, 31 Agosto 2006), los tipos más comunes de VPH identificados en el cáncer cervicouterino, en orden decreciente de frecuencia, son: VPH-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 y -66.

Las tasas de prevalencia de los eventos clínicos relacionados con VPH-16 y VPH-18 se dan en la siguiente tabla:

	General	América del Sur y Central	Asia	África
Cáncer cervicouterino invasivo	65-77%	65%	67%	72%
CIN2/3 (*)	41-57%	48%	41%	48%
CIN1 (**)	15-32%	21%	32%	15%
ASC-US (***)	8-19%	8%	ND	ND

(*) correspondiente a HSIL (lesiones intraepiteliales de alto grado de las células escamosas)

(**) correspondiente a LSIL (lesiones intraepiteliales de bajo grado)

(***) células escamosas atípicas de significado indeterminado

ND: no disponible

Eficacia profiláctica

Se evaluó la eficacia de *Cervarix*® en 2 estudios clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados de Fase II y III (HPV-001/007 y HPV-008) donde se incluyó un total de 19.778 mujeres entre los 15 y los 25 años.

El estudio clínico HPV-001/007 se hizo en Norteamérica y Latinoamérica. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: negativo al ADN del VPH oncogénico (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en las muestras del cuello uterino, seronegativo a los anticuerpos contra VPH-16 y VPH-18 y citología normal. Estas características son representativas de una población que es poco probable que haya estado expuesta a los tipos oncogénicos del VPH antes de la vacunación (“población no expuesta”).

El estudio clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras antes de la vacunación para las pruebas de ADN de VPH oncogénicos (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y pruebas séricas de los anticuerpos a VPH-16 y VPH-18. Se vacunaron a las mujeres sin importar la citología de base ni la situación del VPH. Estas características son representativas de una “población general”, incluyendo mujeres expuestas a la infección con VPH antes de la vacunación.

Como es el caso en cualquier estudio de eficacia profiláctica, las pacientes infectadas inicialmente con un tipo particular de VPH no fueron elegibles para la evaluación de eficacia contra ese tipo.

En los dos estudios, se evaluaron los siguientes objetivos finales:

- CIN2+ (neoplasia intraepitelial del cuello uterino grado 2 y lesiones de alto grado)
- CIN1+ (neoplasia interepitelial del cuello uterino grado 1 y lesiones de alto grado)
- anormalidades citológicas, incluyendo células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) y ASC-US de alto grado de sospecha (ASC-H).
- infección persistente durante 12 meses (esto es, al menos 2 muestras positivas para el mismo tipo de VPH durante un intervalo de aproximadamente 12 meses, pero sin muestra negativa intermedia)
- infección persistente durante 6 meses (esto es, al menos 2 muestras positivas para el mismo tipo de VPH durante un intervalo de aproximadamente 6 meses, pero sin muestra negativa intermedia)

Eficacia contra VPH-16/18 en la “población no expuesta” a los tipos oncogénicos del VPH

En la tabla dada a continuación se dan los resultados de eficacia en la “población no expuesta” para los objetivos finales histológicos en el estudio HPV-001/007 (cohorte total, esto es, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Punto final	<i>Cervarix</i> ™ N = 481	Control (sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (95% IC)
	Número de casos		
CIN2+	0	7	100% (IC: 32.7;100)

CIN1+	0	11	100% (IC: 61.5;100)
-------	---	----	---------------------

La eficacia contra las anomalías citológicas causadas por VPH-16/18 fue 96.4% (IC: 86.3;99.6).

La eficacia contra la infección persistente con VPH-16/18 fue 97.9% (IC: 87.8;99.9) y 95.9% (IC: 74.7;99.9) para la definición de 6 meses y 12 meses, respectivamente.

En el estudio HPV-001/007, se estudiaron las mujeres en cuanto a la eficacia durante al menos 64 meses después de la primera dosis. A pesar de la evidencia de exposición continua a infecciones por VPH como se observa en el grupo control, no se tuvo evidencia de una disminución en la protección de las mujeres vacunadas.

Eficacia contra VPH-16/18 en la “población general” incluyendo mujeres con infección oncogénica actual o previa con VPH

Un total de 22% de las pacientes incluidos en el análisis presentaban citología anormal de bajo grado y/o evidencia de infección con un tipo oncogénico de VPH en la línea base.

En la siguiente tabla se dan los resultados de eficacia en la “población general” para los objetivos finales histológicos en el estudio HPV-008 (Cohorte total vacunada, esto es, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Punto final	<i>Cervarix™</i> N = 7788	Control (vacuna contra la hepatitis A) N = 7838	% Eficacia (95% IC)
	Número de casos		
CIN2+	0*	20*	100% (IC: 74.2;100)
CIN1+	1*	26*	96.1% (IC: 71.6;100)

* En 1 caso adicional de CIN1 (en el grupo control) y 3 casos adicionales de CIN2+ (2 en el grupo tratado con *Cervarix™* y 1 en el grupo control), se encontró en la lesión un tipo oncogénico de VPH simultáneamente con VPH-16 o VPH-18. Con base en la distribución de casos considerando que el tipo VPH que causa la lesión debe detectarse tanto en la lesión y al menos una de las dos muestras inmediatamente anteriores, estos cuatro casos se excluyeron del análisis de la eficacia de la vacuna.

Ya que la mayoría de los casos CIN2+ en el grupo de control (14/20) provenían de infecciones adquiridas inicialmente después de la primera dosis pero antes de la tercera, la ausencia de casos en el grupo vacunado refleja el inicio de un efecto por parte de la vacuna antes de terminarse el curso completo de vacunación.

La eficacia contra las anomalías citológicas causadas por VPH-16/18 fue 82.2% (IC: 72.0; 89.2). En 51% de los casos ASC-US, el inicio de la infección ocurrió antes de terminarse el curso de vacunación.

La eficacia contra la infección persistente con VPH-16/18 fue 75.9% (IC: 47.7; 90.2) para una definición de 12 meses. En 93% de los casos, el inicio de la infección ocurrió antes de terminarse el curso de vacunación completo.

Eficacia contra la infección por tipos oncogénicos de VPH distintos al VPH-16 y VPH-18

VPH-16 y VPH-18 no son responsables de todos los cánceres cervicouterinos. También otros tipos oncogénicos de VPH pueden causar este tipo de cáncer. De éstos, VPH-45 y VPH-31 son los siguientes más predominantes en todo el mundo.

En la “población no expuesta” (estudio HPV-001/007), la eficacia de la vacuna contra la infección incidente fue 53.5% (IC: 14.8; 75.6) para el VPH tipo 31 y 88% (IC: 60.5; 97.7) para el VPH tipo 45.

En la “población general” (estudio HPV-008), la eficacia de la vacuna contra la infección persistente (definición de 6 meses) fue 36.1% (IC: 0.5;59.5) para el VPH tipo 31, 59.9% (IC: 2.6;85.2) para el VPH tipo 45. En la mayoría de estos casos, el inicio de la infección ocurrió antes de terminarse el curso de vacunación (vacuna o control).

En el estudio HPV-008, la eficacia de la vacuna contra la infección persistente (definición de 12 meses) para todos los tipos oncogénicos de VPH, excluyendo VPH-16 y VPH-18 fue 27.1% (IC: 0.5;46.8). En la mayoría (92%) de los casos, el inicio de la infección ocurrió antes de terminarse el curso de vacunación. Se observó una tendencia hacia una eficacia mayor en mujeres tratadas con el curso completo de vacunación antes de la infección (65.1%, IC: <0.0;92.3). Estos datos indican que *Cervarix™* induce la protección contra los tipos oncogénicos del VPH más allá de VPH-16 y VPH-18.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

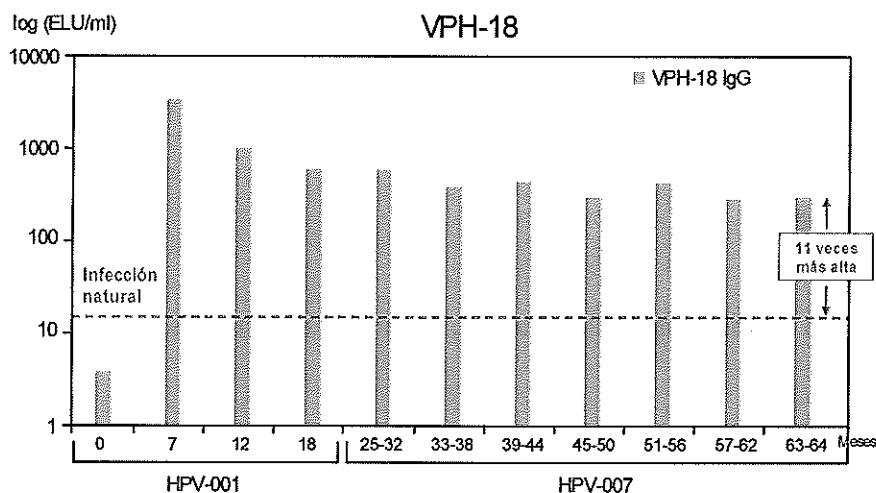
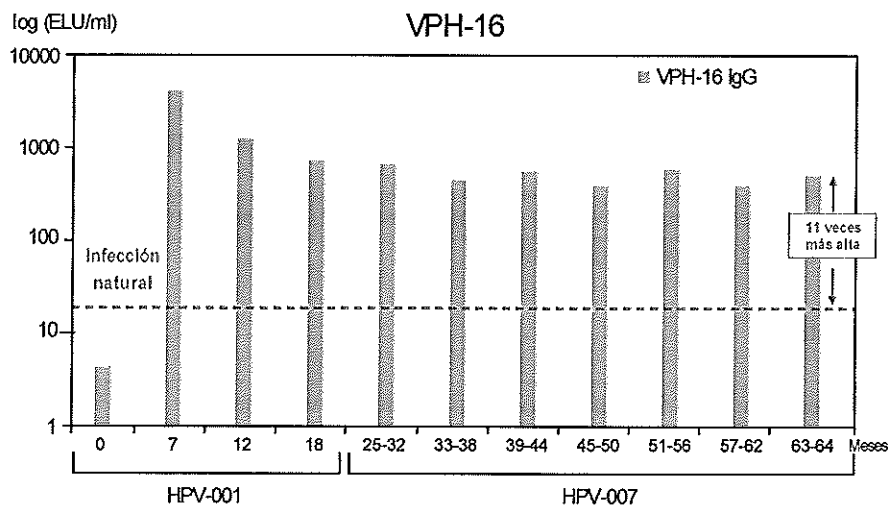
La respuesta de anticuerpos a VPH-16 y VPH-18 se determinó usando un ELISA de tipo específico que se ha demostrado está correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo un análisis con pseudoviriones desarrollado por el National Cancer Institute en EE.UU.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa de la cerviz del útero.

Se ha evaluado la inmunogenicidad inducida por las tres dosis de *Cervarix™* en 5.303 mujeres entre los 10 y 55 años.

En estudios clínicos, 99.9% de pacientes inicialmente seronegativos habían sero-convertido a los VPH tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos medios geométrico de IgG inducidos por la vacuna (GMT) están muy por encima de los títulos observado en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural). Los pacientes que eran inicialmente seropositivos y los seronegativos alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años

Se evaluó la respuesta inmune contra VPH-16 y VPH-18 hasta 64 meses después de la primera dosis, en el estudio HPV-001/007 en mujeres de 15 a 25 años al ser vacunadas. En las gráficas dadas a continuación se dan los resultados.



Los títulos medios geométricos IgG inducidos por la vacuna (GMT) para VPH-16 y VPH-18 llegaron al máximo durante el mes 7 y después disminuyeron hasta alcanzar una meseta a partir del mes 18 hasta el final del período de seguimiento (mes 64). Al final del período de seguimiento, los GMT para VPH-16 y VPH-18 continúan siendo al menos 11 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural).

En el estudio HPV-008 (“población general”), la inmunogenicidad en el mes 7 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007 (“población no expuesta”).

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

En dos estudios clínicos hechos con niñas y adolescentes entre 10 y 14 años, todas las pacientes seroconvirtieron a VPH tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos 2 veces más altos que los de mujeres entre los 15 y 25 años.

En un estudio clínico hecho en mujeres entre 26 y 55 años, todas las pacientes fueron seropositivas a VPH tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (el mes 7) y continuaron siendo seropositivas a los dos tipos hasta el mes 18 con GMT que seguían estando al menos en los mismos límites que los observados en la meseta del seguimiento a largo plazo en el estudio de eficacia HPV-001/007.

Con base en los datos de inmunogenicidad observados en mujeres de 10 a 14 y 26 a 55 años, se infiere la eficacia de *Cervarix*® de los 10 años en adelante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

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 postnatal (hasta el final del período de lactancia).

6. Características farmacéuticas

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de caducidad

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración (de 2 a 8 °C). No congelar.

Conservar en el envase original a fin de proteger el producto de la luz.

En caso de almacenamiento temporal de la vacuna fuera del refrigerador, los datos experimentales han demostrado que la vacuna permanece estable si se conserva a temperaturas de hasta 37 °C durante una semana. Estos datos no son recomendaciones de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

0,5 ml de suspensión en una jeringa prellenada (vidrio tipo 1), con un tope de émbolo (goma de butilo), con o sin agujas.

0,5 ml de suspensión en vial (vidrio tipo 1), con un tope (goma de butilo)

Cervarix™ se presenta como una suspensión blanca turbia que al estar almacenada, se puede observar un depósito blanco y fino, con un sobrenadante transparente incoloro.

6.6 Instrucciones de uso, manejo y eliminación

Con el almacenamiento de la jeringa o vial, puede observarse un depósito blanco y fino, con un sobrenadante incoloro y transparente. 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.

Todo producto no utilizado o los materiales de desecho deberán eliminarse de acuerdo a las recomendaciones locales.

Si desea más información, favor contactar al fabricante.

®*Cervarix* es una marca registrada.

