



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 1187

BUENOS AIRES, 14 FEB 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020681-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CERVARIX / VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 54.166.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1187

Que a fojas 280 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CERVARIX / VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 y 18, aprobada por Certificado N° 54.166 y Disposición N° 6629/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 14 a 24, 25 a 35 y 36 a 46.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6629/07 los prospectos autorizados por las fojas 14 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

02



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1187

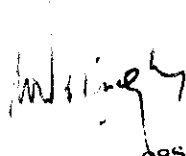
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.166 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020681-10-9

DISPOSICION N° 1187

js

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENIUM  
A.N.M.A.T.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.187**..... 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., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CERVARIX / VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 y 18, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE.-

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

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005470-06-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0199/10.-	Prospectos de fs. 14 a 24, 25 a 35 y 36 a 46, corresponde desglosar de fs. 14 a 24.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

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 días.....14 FEB. 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-020681-10-9

DISPOSICIÓN N° **1187**

js

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



1187



PROYECTO DE PROSPECTO

**CERVARIX®**  
**VACUNA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 16 Y 18**  
**Suspensión inyectable**

Venta Bajo Receta

Elaborado en Bélgica

**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).

**DESCRIPCIÓN:**

**CERVARIX®** está compuesta por proteínas L1 de los HPV-16 y 18 ensambladas como partículas no infecciosas semejantes a virus (VLP- sigla en inglés virus-like particles).

Los antígenos HPV tipo 16 y tipo 18 están preparados con tecnología de ADN recombinante utilizando un sistema de expresión de Baculovirus en células de *Trichoplusia ni*.

Los antígenos L1 HPV-16 y HPV-18 utilizan AS04 como adyuvante. Este sistema está compuesto por hidróxido de aluminio (Al(OH)<sub>3</sub>) y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL). El MPL junto con AS04 aumenta el inicio de la respuesta inmune a través de la activación de la inmunidad innata, conduciendo a una respuesta inmune adaptativa celular y humoral mejorada.

**INDICACIONES:**

**CERVARIX®** está indicada en mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención del cáncer cervical (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) mediante la protección contra las infecciones agudas y persistentes, anomalías citológicas, incluyendo células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US - sigla en inglés atypical squamous cells of undetermined significance) y neoplasias intraepitelial cervical (CIN - sigla en inglés cervical intraepithelial neoplasia), CIN 1 y lesiones precancerosas (CIN 2 y CIN 3), causadas por Papilomavirus Humanos oncogénicos (HPV) tipo 16 y 18 (Ver **Propiedades Farmacodinámicas**). Se han realizado estudios de inmunogenicidad en mujeres entre 10 y 14 años de edad y 26 a 45 años para vincular la eficacia en mujeres entre 15 y 25 años a otras poblaciones. A la fecha, la vacuna no ha sido completamente evaluada en hombres.

Además ha mostrado eficacia contra la infección persistente causada por otros tipos oncogénicos de HPV distintos del HPV-16 y HPV-18 (Ver **Propiedades Farmacodinámicas**).

**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 DNA-HPV en el 99,7% de los cánceres de cuello uterino, siendo los tipos 16, 18, 31 y 45 los más frecuentes.

GlaxoSmithKline Argentina  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado

CIN2+ <sup>(1)</sup>	0	9	100% (51,3;100)
CIN1+ <sup>(2)</sup>	0	15	100% (73,4;100)
<sup>(1)</sup> neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y lesiones de alto grado.			
<sup>(2)</sup> neoplasia intraepitelial cervical grado 1 y lesiones de alto grado.			

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

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

En el estudio HPV-001/007, se estudiaron las mujeres en cuanto a la eficacia hasta 6,4 años (77 meses aproximadamente) después de la primera dosis. 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)

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

En el estudio HPV-008, los análisis preliminares de la 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 de grado normal o bajo en el nivel basal y excluyeron sólo mujeres con citología de alto grado (0,5%).

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

El seguimiento medio para las mujeres incluidas en el estudio HPV-008 fue de 39 meses aproximadamente.

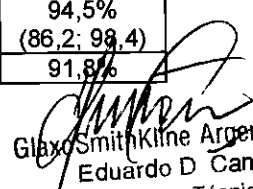
En el análisis de protocolo especificado, la eficacia de la vacuna contra CIN1+ y CIN2+ asociadas con HPV-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Una investigación complementaria identificó que varios casos CIN1+ y CIN2+ 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 de Polimerasa en Cadena (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 casos CIN1+ y CIN2+ (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.

En la **Tabla 2** se presentan los resultados observados en ambos análisis (por ej.: Análisis de protocolo especificado y asignación tipo de HPV).

**Tabla 2. Eficacia de la vacuna contra CIN1+ y CIN2+ asociados con HPV-16/18**

HPV-16/18 punto final	Cohorte ATP <sup>(1)</sup>			Cohorte TVC-1 <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX® (N=7.344)	Control (N=7.312)	Eficacia % (IC 96,1%)	CERVARIX® (N=8.040)	Control (N=8.080)	Eficacia % (IC 96,1%)
	n	n		n	n	
Análisis especificado por protocolo						
CIN2+	4	56	92,9% (79,9; 98,3)	5	91	94,5% (86,2; 98,4)
CIN1+	8	96	91,7%	11	135	91,8%

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

			(82,4; 96,7)			(84,5; 96,2)
Asignación tipo de HPV (análisis exploratorio)						
CIN2+	1	53	98,1% (88,4; 100)	2	87	97,7% (91,0; 99,8)
CIN1+	2	90	97,8% (91,4; 99,8)	5	128	96,1% (90,3; 98,8)
<p>N= número de sujetos incluidos en cada grupo.  n= número de casos.  <sup>(1)</sup> 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al tipo relevante de HPV (HPV-16 o HPV-18) al mes 0 y mes 6.  <sup>(2)</sup> al menos una dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al tipo relevante de HPV (HPV-16 o HPV-18) al mes 0.</p>						

Además, se demostró en ambas cohortes para cada estudio, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra CIN2+ asociado con HPV-16 y HPV-18 individualmente.

También se evaluó la eficacia de la vacuna contra infección persistente de 6 y 12 meses y anomalías citológicas ( $\geq$ ASCUS) asociadas con HPV-16/18. La eficacia de la vacuna observada contra cada punto final fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

- Infección persistente de 6 meses: 94,3% (91,5; 96,3) en la cohorte ATP y 90,2% (87,3; 92,6) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 91,4% (86,1; 95,0) en la cohorte ATP y 85,3% (79,9; 89,4) en la cohorte TVC-1,
- Anormalidades citológicas ( $\geq$ ASCUS): 89,0% (84,9; 92,1) en la cohorte ATP y 86,7% (82,8; 89,8) en la cohorte TVC-1.

También se observó, en ambas cohortes, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra VIN1+ (neoplasia intraepitelial vulvar grado 1 y lesiones de grado elevado) o VAIN1+ (neoplasia intraepitelial vaginal grado 1 y lesiones de grado elevado) asociados con HPV-16/18: 80,0% (IC 96,1%: 0,3; 98,1) en la cohorte ATP y 83,2% (IC 96,1%: 20,2; 98,4) en la cohorte TVC-1.

No hay evidencia de protección de la enfermedad causada por los tipos de HPV para los cuales los sujetos eran DNA-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 Impacto total de la vacuna sobre la tasa de mortalidad de HPV

La eficacia total de la vacuna independientemente del tipo de DNA HPV en la lesión y estratificado por el nivel basal de DNA-HPV y el estado serológico, fue evaluada en el estudio HPV-008. Se demostró la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna, contra CIN2+ y CIN1+, en mujeres DNA-HPV negativo a los 14 tipos de HPV oncogénicos en el nivel basal y en todas las mujeres independientemente del tipo de DNA-HPV en la lesión en el nivel basal. También se evaluó y fue estadísticamente significativo el impacto de **CERVARIX**<sup>®</sup> sobre la reducción de la terapia local (Procedimiento de Escisión con Loop Eléctrico, Cono, Bisturí ó Laser). Se presentan en la **Tabla 3** los resultados observados en la cohorte TVC-1 y en la más amplia Cohorte Total Vacunada (TVC) que incluye a todas las mujeres vacunadas.

**Tabla 3. Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de DNA-HPV en la lesión, sin importar el estado serológico inicial.**

		Cohorte TVC-1	Cohorte TVC
		Eficacia % (IC 96,1%)	Eficacia % (IC 96,1%)
CIN2+	Eficacia profiláctica <sup>(1)</sup>	63,8% (49,0; 74,7)	70,2% (54,7; 80,9)
	Eficacia total <sup>(2)</sup>	30,9% (16,4; 43,0)	30,4% (16,4; 42,1)
CIN1+	Eficacia profiláctica <sup>(1)</sup>	43,1%	50,1%

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apodgrado



		(29,9; 54,0)	(35,9; 61,4)
	Eficacia total <sup>(2)</sup>	23,0% (11,8; 32,8)	21,7% (10,7; 31,4)
Terapia Cervical Local	Eficacia total <sup>(2)</sup>	25,7% (7,6; 40,4)	24,7%* (7,4; 38,9)

<sup>(1)</sup> mujeres DNA-HPV negativo a los 14 tipos de HPV oncogénicos (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68).  
<sup>(2)</sup> todas las mujeres independientemente del estado DNA-HPV del nivel basal.  
 \* en la cohorte TVC, la eficacia profiláctica contra la terapia local cervical fue 68,8% (50,0; 81,2).

La eficacia total de la vacuna contra CIN3+, independientemente del tipo de DNA-HPV encontrado en la lesión e independientemente del nivel basal de DNA-HPV y el estado serológico de los sujetos, fue estadísticamente significativa en la cohorte TCV-1 con 64 casos en el grupo vacunado versus 103 casos en el grupo control (eficacia de la vacuna: 37,7% (96,1% IC: 12,6; 55,9)).

### 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 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 54,0% (96,1% IC: 34,0; 68,4) en la cohorte ATP y 46,0% (96,1% IC: 27,0; 60,3) en la cohorte TVC-1.

La eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra una infección persistente de 6 meses y contra CIN2+ ha sido observada para los siguientes tipos de HPV individuales:

- Infección persistente de 6 meses: Tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.
- CIN2+: Tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.

En ambas cohortes se observó una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra una infección persistente de 6 meses, infección persistente de 12 meses y CIN1+ asociados con HPV-45. En ambas cohortes fue limitado el número de casos CIN2+ asociados con HPV-45 sobre los cuales se basó la eficacia de la vacuna estimada. No obstante, en la más amplia Cohorte Total Vacunada (TVC) que incluye todas las mujeres vacunadas, la eficacia de la vacuna contra CIN2+ asociado con HPV-45 fue estadísticamente significativa con 0 casos en el grupo vacunado versus 6 casos en el grupo control (eficacia de la vacuna: 100% (IC 96,1%: 7,0; 100)).

### 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 5.303 mujeres entre 10 y 55 años de edad.

En estudios clínicos, más del 99% de pacientes inicialmente seronegativos han seroconvertido a ambos HPV tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La media geométrica de los títulos de IgG inducidos por la vacuna (GMT) están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección por HPV (infección natural). Las pacientes que eran inicialmente seropositivas y las seronegativas alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

### Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años

En el estudio HPV-001/007, se evaluó la respuesta inmune contra 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 8,4 años posteriores a la primer 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D Camino  
Director Técnico  
Apodegado

Pseudovirion-Based Neutralizing Assay) hasta 8,4 años después de la primera vacunación. La media geométrica de los títulos IgG inducidos por la vacuna (GMT) para HPV-16 y HPV-18 llegaron al máximo durante el mes 7 y después disminuyeron hasta alcanzar una meseta a partir del mes 18 y no ha disminuido sustancialmente hasta el final del período de seguimiento (mes 101). En el mes 101, los GMT para HPV-16 y HPV-18 continúan siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con HPV (infección natural) y el 100% de las mujeres fueron seropositivas para ambos antígenos. En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 36 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007. Un perfil cinético similar fue observado con anticuerpos neutralizantes.

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

En dos estudios clínicos realizados en niñas y adolescentes entre los 10 y 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 GMT al menos 2 veces mayores según lo comparado con mujeres entre los 15 y 25 años de edad.

En un estudio clínico realizado en mujeres entre los 26 y 55 años de edad (N=362), todas fueron seropositivas tanto para el HPV tipo 16 como para el 18 luego de la tercera dosis (en el mes 7). El GMT fue menor en esta población comparado con las mujeres entre 15 a 25 años de edad. Sin embargo, todas las pacientes permanecieron seropositivas para HPV-16 y todas las pacientes, excepto una, permanecieron seropositivas para HPV-18 en toda la fase de seguimiento (hasta 48 meses) manteniendo niveles de anticuerpos en el orden de magnitud por encima de los encontrados tras la infección natural.

Basándose en los datos sobre inmunogenicidad observados en mujeres de 10 a 14 y 26 a 55 años de edad, la eficacia de CERVARIX® se infiere desde los 10 años de edad en adelante.

**Propiedades farmacocinéticas:**

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

**Datos de seguridad preclínicos:**

Los datos no clínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad aguda y de dosis repetidas, tolerancia local y toxicidad embriofetal y posnatal (hasta el final del período de lactancia).

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

La vacunación primaria consiste de tres dosis. El esquema recomendado de vacunación es 0; 1 y 6 meses.

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**).

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

**CONTRAINDICACIONES:**

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

Es una buena práctica clínica revisar los antecedentes médicos (en especial los relacionados con vacunaciones previas y posible ocurrencia de eventos indeseables) y realizar un examen clínico antes de la vacunación.

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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado



Puede ocurrir síncope (desmayo) a continuación, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicológica a la aplicación de una aguja. 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 mujeres 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, podrían no inducirse respuestas inmunológicas protectoras 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.

No se disponen de datos del uso de **CERVARIX®** en pacientes inmunosuprimidos, como por ejemplo los infectados por VIH o pacientes que reciben tratamiento inmunosupresivo.

No ha sido completamente establecida la duración de la protección. Se ha observado eficacia protectora sostenida por hasta 6,4 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:**

*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 mantuvieron 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 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 haya impactado 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.

#### **Embarazo:**

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en embarazadas. Se han reportado embarazos durante el programa de desarrollo clínico, pero estos datos son insuficientes para recomendar el uso de **CERVARIX®** durante el embarazo. Por lo tanto, la vacunación debería ser pospuesta hasta finalizar el embarazo.

El efecto de **CERVARIX®** sobre la supervivencia y el desarrollo embrionario, 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, la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D Camino  
Director Técnico  
Apoderado  
8

**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.

**Efectos en la fertilidad:**

La fertilidad no se vio afectada en las ratas hembra que recibieron el doble de la dosis clínica de **CERVARIX®** por administración intramuscular 30 días antes del apareamiento.

**Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:**

No se han realizado estudios para investigar el efecto de **CERVARIX®** 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 sujetos aproximadamente con edades comprendidas entre los 10 y 72 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, informado después de 78% de la totalidad de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron entre leves a moderadas y no fueron por un período largo de tiempo.

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

La frecuencias se informaron como:

Muy comunes ( $\geq 1/10$ )

Comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Poco comunes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raramente ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

*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: Prurito, erupción, urticaria.

*Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

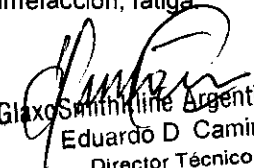
Muy comunes: Mialgias.

Comunes: Artralgias.

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

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

Comunes: Fiebre.

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

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.

*Naturaleza y contenido del envase:*

**CERVARIX<sup>®</sup>** se presenta en jeringa prellenada con o sin aguja y en frasco ampolla.

**CERVARIX<sup>®</sup>** se presenta como una suspensión blanquecina turbia. Durante el almacenamiento puede observarse un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro.

#### **SOBREDOSIS:**

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<sup>®</sup>** 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°C – 8°C). No congelar.

Conservar en el envase original protegido de la luz.

#### **Instrucciones para uso y manejo:**

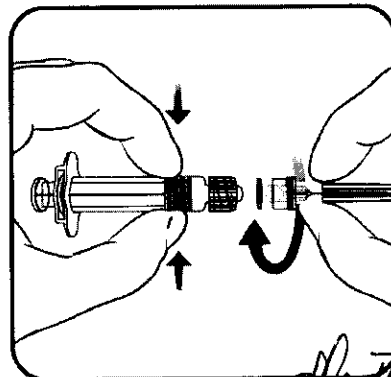
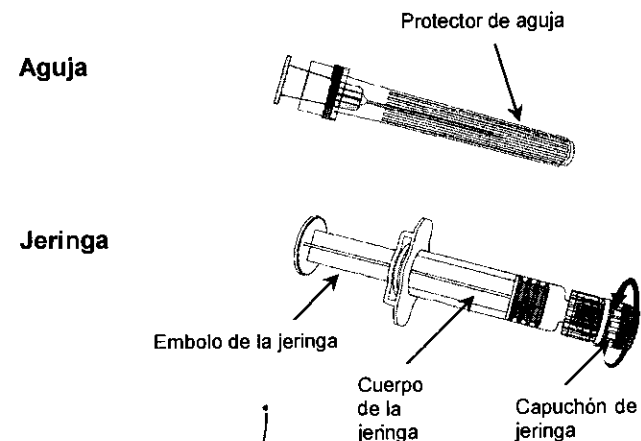
Durante el almacenamiento de la jeringa/frasco ampolla puede observarse un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

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



GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

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**

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

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.166.

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

GDS10-IPI07 / GDS13-IPI08 / GDS15-IPI09

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

*Ch*



  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado