

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Cervarix

Vacuna Bivalente Antivirus del Papiloma Humano (Tipos 16 y 18)
recombinante ~~adyuvada~~ adsorbida en suspensión inyectable

| | |
|--|--------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE | |
| COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | |
| SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS | |
| OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS | |
| 29 AGO 2012 | |
| N° Ref.: | MT 339327/12 |
| N° Registro: | B-2005/07 |
| Firma Profesional: | [Firma] |

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**Cervarix suspensión inyectable**

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

| | |
|---|----------------|
| Proteína L1 del virus del papiloma humano ¹ tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgramos |
| Proteína L1 del virus del papiloma humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgramos |

¹ Virus del Papiloma Humano = VPH

² Adyuvada con AS04, que contiene:

3-O-desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL)³ 50 microgramos

³ Adsorbida en Hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)₃) en total 0,5 mg de Al³⁺

⁴ La Proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producida por tecnología de ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión blanca turbia. Tras el almacenamiento, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente incoloro.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

~~Cervarix es una vacuna para la prevención de lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver secciones 4.4 y 5.1 para información importante acerca de los datos que apoyan esta indicación).~~

~~La indicación está basada en la demostración de la eficacia en mujeres de 15 a 25 años de edad tras la vacunación con Cervarix y de la inmunogenicidad de la vacuna en niñas y mujeres de 10 a 25 años.~~

Cervarix es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver Advertencias y precauciones y Farmacodinamia).

La utilización de **Cervarix** debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración**Posología**

El esquema de vacunación recomendado es de 0, 1, 6 meses.

En el caso de que se requiera flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo (ver sección 5.1).

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de **Cervarix** completen el ciclo de vacunación de 3 dosis con **Cervarix** (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Cervarix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también secciones 4.4 y 4.5).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Se debe posponer la administración de **Cervarix** en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfrío, no es una contraindicación para la vacunación.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

La decisión de vacunar a una mujer de forma individual debe tener en cuenta su riesgo de una exposición previa a VPH y el beneficio potencial que ella puede obtener de la vacunación.

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Cervarix no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de **Cervarix**.

Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, **Cervarix** debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Cervarix sólo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos de VPH oncogénicos relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe seguir utilizando protección adecuada frente a enfermedades de transmisión sexual.

Cervarix es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. **Cervarix** no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix o de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones ya establecidas relacionadas con VPH o infecciones existentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección 5.1).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

“Eficacia en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio”).

La vacunación no es un sustituto del tamizaje rutinario del cáncer de cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que **Cervarix** no proporcionará protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el tamizaje rutinario del cáncer de cérvix sigue teniendo una importancia crítica y se deberían seguir las recomendaciones locales.

La duración de la protección no ha sido totalmente establecida. No se ha establecido ni el momento ni la necesidad de una(s) dosis de ~~recuerdo~~ refuerzo.

No hay datos sobre el uso de **Cervarix** en sujetos con una alteración de la respuesta inmune tales como pacientes infectados por VIH o pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en estos individuos.

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de **Cervarix** con otras vacunas de VPH.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En todos los ensayos clínicos se excluyeron los individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la administración de la primera dosis de vacuna.

Uso con otras vacunas:

Cervarix se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de ~~recuerdo~~ refuerzo que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin polio inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna. La administración secuencial de la vacuna combinada dTpa-IPV seguida de la administración de **Cervarix** un mes después, tiende a producir TGM menores frente a VPH-16 y VPH-18 comparadas con las producidas cuando se administra **Cervarix** sola. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Cervarix se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (**Twinrix**) o con una vacuna antihepatitis B (ADNr) (**Engerix-B**).

La administración de **Cervarix** al mismo tiempo que **Twinrix** ha demostrado que no existe una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de VPH y hepatitis A. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue significativamente más baja con la coadministración, pero no se conoce la importancia clínica de esta observación, puesto que las tasas de seroprotección permanecen inalteradas. La



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

proporción de sujetos que alcanzaron anticuerpos frente a HBs ≥ 10 mUI/ml fue del 98,3% con la vacunación concomitante y del 100% con *Twinrix* cuando se administra sola. Se observaron resultados similares cuando se administró *Cervarix* concomitantemente con *Engerix-B* en comparación con la administración de *Engerix-B* sola (el 97,9% de sujetos vs el 100% alcanzaron anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, respectivamente).

En caso de que se administre *Cervarix* simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes sitios de inyección.

Uso de anticonceptivos hormonales

Aproximadamente un 60% de las mujeres tratadas con *Cervarix* en los ensayos clínicos de eficacia, usaban anticonceptivos hormonales. No hay 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 no se alcance una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

4.6 Uso en el embarazo y la lactancia**Embarazo**

No se han realizado estudios clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 3.993 embarazos incluyendo 2.009 casos en mujeres que habían recibido *Cervarix*. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (p.ej., recién nacido normal, recién nacido con alteraciones incluyendo anomalías congénitas, nacimiento prematuro y aborto espontáneo) fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Estos datos son insuficientes para recomendar el uso de *Cervarix* durante el embarazo. Por tanto, la vacunación debe posponerse hasta después del término del embarazo.

Lactancia

En los estudios clínicos no se ha evaluado el efecto en lactantes de la administración de *Cervarix* a las madres.

Cervarix sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria**

No se han realizado estudios que investiguen el efecto de *Cervarix* en el desempeño al conducir o en la habilidad para operar maquinaria.

4.8 Reacciones Adversas***Ensayos clínicos***

En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79,2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), *Cervarix* se administró a 16.142 sujetos mientras que 13.811 sujetos recibieron un control. Se realizó un seguimiento de eventos adversos serios en estos sujetos durante todo el periodo del estudio. En un subgrupo previamente definido de sujetos (*Cervarix* = 8.130 versus control = 5.786), se registraron los eventos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna.

La reacción adversa 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 a moderada, y no fueron de larga duración.

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

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

Infecciones e infestaciones:

Poco Frecuentes: Infección del tracto respiratorio alto.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Mareos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Síntomas gastrointestinales, incluyendo las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito, erupción, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Mialgia



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Frecuentes: Artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, enrojecimiento inflamación, cansancio.

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

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

Se ha observado un perfil de seguridad similar entre sujetos con una infección anterior o actual por el VPH y sujetos negativos para ADN de VPH oncogénico o seronegativos para anticuerpos del VPH-16 y del VPH-18.

Vigilancia postcomercialización

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

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

4.9 Sobredosificación

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra Papilomavirus, código ATC: J07BM02

Mecanismo de acción

Cervarix es una vacuna recombinante no infecciosa adyuvada preparada a partir de la proteína principal de la cápsida L1 en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH. Ya que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedades. Los estudios en



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

animales han mostrado que la eficacia de las vacunas L1 VLP está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que VPH-16 y VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix. Otros tipos oncogénicos de VPH también pueden causar cáncer de cérvix (aproximadamente el 30%). VPH-45, -31 y -33 son los 3 tipos de VPH no vacunales más comunes identificados en el carcinoma de cérvix escamoso (12,1%) y en el adenocarcinoma (8,5%).

El término "lesiones cervicales premalignas" que aparece en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC 2/3).

Ensayos clínicos

La eficacia de **Cervarix** fue evaluada en 2 estudios clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados de Fase II y III que incluyeron a un total de 19.778 mujeres de edades entre 15 y 25 años.

En el ensayo clínico fase II (Estudio HPV-001/007) se incluyeron sólo mujeres que:

- Eran negativas para ADN de VPH oncogénico 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- Eran seronegativas para VPH-16 y VPH-18 y
- Presentaban citología normal.

La variable primaria de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18. Como variable adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración.

En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-008) se incluyeron mujeres sin tamizaje previo para la infección por VPH, es decir, sin tener en cuenta la citología basal, el estatus serológico para VPH y el estatus de ADN para VPH.

La variable primaria de eficacia fue NIC 2+ (NIC 2/3 ó AIS) asociada con VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18). La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 2 y 3 (NIC 2/3) y el adenocarcinoma cervical in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para el cáncer de cérvix. Las variables secundarias incluían infección persistente a 6 y 12 meses.

La infección persistente con una duración de al menos 6 meses también se ha demostrado que es un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix.

Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve a tipos oncogénicos de VPH

En las mujeres vacunadas en el estudio HPV-001 (N=1.113) la eficacia fue evaluada hasta el mes 27. En el estudio ~~007~~ HPV-007 se realizó el seguimiento de un subgrupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio ~~004~~ HPV-001 (N=776) de hasta 6,4 años

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

(aproximadamente 77 meses) desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5,9 años). En el grupo control del estudio ~~004~~ HPV-001 se produjeron cinco casos de infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 (4 por VPH-16 y 1 por VPH-18) y un caso por VPH-16 en el grupo que recibió la vacuna. En el estudio ~~007~~ HPV-007 la eficacia de **Cervarix** frente a la infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 fue del 100% (IC 95%: 80,5-100). Se produjeron 16 casos de infección persistente por VPH-16, y 5 casos de infección persistente por VPH-18, todos en el grupo control.

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasileña (N=437) del estudio HPV-001/007 hasta una media de 8,9 años (con una desviación estándar de 0,4 años) después de la primera dosis. Al término del estudio HPV-023, no hubo casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con VPH-16 o VPH-18 en el grupo vacunal. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso de infección persistente a 12 meses. El estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrar la diferencia entre el grupo vacunal y el grupo placebo para dichas variables.

Eficacia profiláctica frente a VPH-16/18 en mujeres naïve a VPH-16 y/o VPH-18

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte de acuerdo al protocolo (cohorte CAP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de vacuna y fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado en el análisis). Esta cohorte incluyó a mujeres con citología normal o de bajo grado basalmente y sólo excluyó a mujeres con citología de alto grado (0,5% del total de la población). El recuento de los casos en la CAP comenzó el día 1 tras la tercera dosis de vacuna.

En total, el 74% de las mujeres reclutadas eran naïve tanto para VPH-16 como para VPH-18 (es decir, ADN negativas y seronegativas al comienzo del estudio).

En el estudio HPV-008 se han realizado dos análisis: un análisis por acumulación de eventos, realizado en el momento en el que se alcanzaron al menos 36 casos NIC 2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte CAP y un análisis al final del estudio.

La eficacia de la vacuna al final del estudio para la variable primaria NIC 2+ se muestra en la Tabla 1. En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de **Cervarix** frente a NIC 3+ relacionadas con VPH-16/18.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte de acuerdo al protocolo CAP).**

| Variable HPV-16/18 | Cohorte CAP ⁽¹⁾ | | |
|--------------------|---|------------------------|---------------------|
| | Análisis al final del ensayo ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7.338) | Control (N = 7.305) | % Eficacia (IC 95%) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| NIC 2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7;98,4) |
| NIC 3+ | 2 | 24 | 91,7% (66,6;99,1) |

N = número de sujetos incluidos en cada grupo.
n = número de casos.

⁽¹⁾ CAP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18).
⁽²⁾ Incluye 4 casos de NIC 2+ y 2 casos de NIC 3+ en los que se identificó otro tipo oncogénico de VPH en la lesión, concomitantemente con VPH-16 o VPH-18. Estos casos están excluidos en el análisis de asignación de tipo de VPH (ver Tabla más abajo).
⁽³⁾ Seguimiento medio de 40 meses post dosis 3.

En el análisis por acumulación de eventos, la eficacia fue del 92,9% (IC 96,1%: 79,9; 98,3) frente a NIC 2+ y del 80% (IC 96,1%: 0,3; 98,1) frente a NIC 3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a NIC 2+ asociada con VPH-16 y VPH-18 que alcanzó significación estadística de forma individual para cada tipo.

La investigación posterior de los casos con múltiples tipos de VPH tuvo en cuenta qué tipos de VPH detectados mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) estaban en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, además de en la lesión, para determinar los tipos de VPH que tenían más probabilidad de producirla (asignación de tipo de VPH). Este análisis *post-hoc* excluyó los casos (en el grupo vacunal y en el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente a las infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el ensayo.

~~Basado en el análisis *post-hoc* de asignación de tipo de VPH, hubo 1 caso NIC 2+ o AIS en el grupo vacunal frente a 53 casos en el grupo control (eficacia 98,1% (IC 96,1%: 88,4; 100) y 0 casos NIC 3+ o AIS en el grupo vacunal frente a 8 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 96,1%: 36,4; 100)).~~

Basado en el análisis *post-hoc* de asignación de tipo de VPH, en el análisis final del estudio, hubo 1 caso NIC 2+ en el grupo vacunal frente a 92 casos en el grupo control (eficacia 98,9%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

(IC 95%: 93,8; 100)) y ningún caso NIC 3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 95%: 81,8; 100)).

~~Además, se demostró la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna frente a NIC 2/3 o AIS asociada a VPH-16 y VPH-18 individualmente.~~

~~La eficacia de la vacuna frente a NIC 1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la CAP fue del 94,1% (IC 96,1%: 83,4; 98,5). La eficacia de la vacuna frente a NIC 1/2/3 o AIS asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la CAP fue del 91,7% (IC 96,1%: 82,4; 96,7).~~

En el análisis por acumulación de eventos la eficacia de la vacuna frente a NIC 1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte CAP fue del 94,1% (IC 96,1%: 83,4; 98,5). La eficacia de la vacuna frente a NIC 1 + asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la CAP fue del 91,7% (IC 96,1%: 82,4; 96,7).

En el análisis final del estudio, la eficacia de la vacuna, observada en la cohorte CAP, frente a NIC1 asociada a VPH 16/18 fue del 92,8% (IC 95%: 87,1; 96,4).

En la Tabla 2 se presenta la eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociadas a VPH-16/18 observadas en la cohorte CAP, al final del estudio.

Tabla 2: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (Cohorte CAP)

| Variable VPH-16/18 | Cohorte CAP ⁽¹⁾ | | |
|----------------------------------|---|------------------------|---------------------|
| | Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7.338) | Control (N = 7.305) | % Eficacia (IC 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infección persistente a 6 meses | 35/7.182 | 588/7.137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| Infección persistente a 12 meses | 26/7.082 | 354/7.038 | 92,9% (89,4;95,4) |

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo.
n = Número de casos.
⁽¹⁾ CAP: Incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18).
⁽²⁾ Seguimiento medio de 40 meses post dosis 3.

Los resultados de eficacia del análisis por acumulación de eventos fueron del 94,3% (IC 96,1 %: 91,5; 96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC 96,1%: 89,4; 95,4) frente a la infección persistente a 12 meses.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio**

No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos eran ADN positivos al comienzo del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados (ADN positivos para VPH) con uno de los tipos de VPH vacunales antes de la vacunación fueron protegidos frente a la enfermedad clínica producida por el otro tipo de VPH vacunal.

Eficacia frente a los tipos 16 y 18 de VPH en mujeres con o sin infección o enfermedad previa

La cohorte total vacunada de vacunación (CTV) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluyó mujeres con o sin infección presente en el momento de la vacunación y/o previa por VPH. El recuento de los casos en la CTV comenzó el día 1 tras la primera dosis.

Las estimaciones de eficacia son más bajas en la CTV debido a que esta cohorte incluye mujeres con infecciones/lesiones preexistentes en las que no se espera que **Cervarix** tenga ningún impacto.

La CTV puede aproximarse a la población general de mujeres en el rango de edad de 15-25 años.

En la Tabla 3 se presenta la eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 observadas en la CTV.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 (CTV)

| Variable VPH-16/18 | CTV ⁽¹⁾ | | |
|--------------------|---|------------------------|---------------------|
| | Análisis al final del ensayo ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8.694) | Control (N = 8.708) | % eficacia (IC 95%) |
| | n | n | |
| NIC 2/3 o AIS | 90 | 228 | 60,7% (49,6; 69,5) |
| NIC 3 o AIS | 51 | 94 | 45,7% (22,9; 62,2) |

N = número de sujetos incluidos en cada grupo

n = número de casos

⁽¹⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes.

⁽²⁾ Seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

En la Tabla 4 se presenta la eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociada a VPH-16/18 en la CTV.

Tabla 4 Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (CTV)

| Variable VPH-16/18 | CTV ⁽¹⁾ | | |
|---|--|-------------|-----------------------|
| | Análisis final del ensayo ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix | Control | % eficacia (IC 96,1%) |
| n/N | n/N | | |
| Infección persistente a 6 meses | 504/8.863 | 1.227/8.870 | 60,9% (56,6; 64,8) |
| Infección persistente a 12 meses | 335/8.648 | 767/8.671 | 57,5% (51,7; 62,8) |

N = Número de sujetos incluidos en cada grupo.
n = Número de casos

⁽¹⁾ CTV: Incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes.

⁽²⁾ Seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

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

En el estudio HPV-008 se comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado entre el grupo placebo y el grupo vacunal, independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión. En las CTV y CTV-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5).

La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para 14 tipos oncongénicos de VPH y seronegativas para VPH-16 y VPH-18.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión.

| | Final del análisis del ensayo ⁽³⁾ | | | | % Eficacia (IC 95%) |
|--------------------------|--|-------|---------|-------|------------------------|
| | Cervarix | | Control | | |
| | N | Casos | N | Casos | |
| NIC 2/3 o AIS | | | | | |
| CTV-naïve ⁽¹⁾ | 5.466 | 61 | 5.452 | 172 | 64,9% (52,7; 74,2) |
| CTV ⁽²⁾ | 8.694 | 287 | 8.708 | 428 | 33,1% (22,2; 42,6) |
| NIC 3 o AIS | | | | | |
| CTV-naïve ⁽¹⁾ | 5.466 | 3 | 5.452 | 44 | 93,2 (78,9; 98,7) |
| CTV ⁽²⁾ | 8.694 | 86 | 8.708 | 158 | 45,6 (28,8; 58,7) |

N = número de sujetos incluidos en cada grupo.

⁽¹⁾ CTV naïve: Incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos 1 dosis de la



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

vacuna) que basalmente tuvieron citología normal, fueron ADN negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18.

⁽²⁾ CTV: Incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) independientemente del estatus de ADN de VPH, citología y estatus serológico basal.

⁽³⁾ Seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

Al final del análisis del ensayo, **Cervarix** redujo los procedimientos de terapia cervical definitivos (incluyendo el procedimiento de excisión electroquirúrgica con asa (LEEP), conización y los procedimientos láser en un 70,2% (IC 95%: 57,8; 79,3) en la CTV naïve y en un 33,2% (IC 95%: 20,8; 43,7) en la CTV.

Eficacia protectora cruzada

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada de **Cervarix** frente a las variables histopatológicas y virológicas (infección persistente) frente a 12 tipos oncogénicos no vacunales de VPH. El estudio no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por tipos individuales de VPH. El análisis de la variable primaria quedó distorsionado por las co-infecciones múltiples encontradas en las lesiones NIC 2+. A diferencia de las variables histopatológicas, con las variables virológicas disminuye la posibilidad de confusión debida a las infecciones múltiples que pueden encontrarse en la lesión.

~~Sólo frente al VPH-31 se demostró protección cruzada consistente para todas las variables (infección persistente a 6 meses y 12 meses, NIC 2/3 o AIS) y en todas las cohortes del estudio. También se demostró la eficacia de la vacuna en todas las cohortes del estudio para VPH-33 y VPH-45 frente a infección persistente a 6 meses.~~

Se demostró protección cruzada consistente frente al VPH-31, 33 y 45 para las variables infección persistente a 6 meses y NIC 2+ en todas las cohortes del estudio.

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses y frente a NIC 2/3 o AIS NIC +2 asociados a tipos oncogénicos individuales no vacunales de VPH se presenta en la Tabla 6 (cohorte CAP).

Tabla 6: Eficacia de la vacuna frente a tipos oncogénicos no vacunales de VPH

| CAP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|---------------------------------|---------|---------------------|----------|---------|---------------------|
| Tipos VPH | Infección persistente a 6 meses | | | NIC 2+ | | |
| | Cervarix | Control | % eficacia (IC 95%) | Cervarix | Control | % eficacia (IC 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9) | | | | | | |

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

| | | | | | | |
|--|-----|-----|-----------------------|----|----|-----------------------|
| VPH-31 | 58 | 247 | 76,8% (69,0; 82,9) | 5 | 40 | 87,5% (68,3; 96,1) |
| VPH-33 | 65 | 117 | 44,8% (24,6; 59,9) | 13 | 41 | 68,3% (39,7; 84,4) |
| VPH-35 | 67 | 56 | -19,8% (<0; 17,2) | 3 | 8 | 62,5% (<0; 93,6) |
| VPH-52 | 346 | 374 | 8,3% (<0; 21,0) | 24 | 33 | 27,6% (<0; 59,1) |
| VPH-58 | 144 | 122 | -18,3% (<0; 7,7) | 15 | 21 | 28,5% (<0; 65,7) |
| Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7) | | | | | | |
| VPH-39 | 175 | 184 | 4,8% (<0; 23,1) | 4 | 16 | 74,9% (22,3; 93,9) |
| VPH-45 | 24 | 90 | 73,6% (58,1; 83,9) | 2 | 11 | 81,9% (17,0; 98,1) |
| VPH-59 | 73 | 68 | -7,5% (<0; 23,8) | 1 | 5 | 80,0% (<0; 99,6) |
| VPH-68 | 165 | 169 | 2,6% (<0; 21,9) | 11 | 15 | 26,8% (<0; 69,6) |
| Otros tipos | | | | | | |
| VPH-51 | 349 | 416 | 16,6% (3,6; 27,9) | 21 | 46 | 54,4% (22,0; 74,2) |
| VPH-56 | 226 | 215 | -5,3% (<0; 13,1) | 7 | 13 | 46,1% (<0; 81,8) |
| VPH-66 | 211 | 215 | 2,3% (<0; 19,6) | 7 | 16 | 56,4% (<0; 84,8) |

n= número de casos

(¹) CAP: Incluye mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado.

Se calcularon los límites del intervalo de confianza de la eficacia de la vacuna. Cuando se incluye el valor cero, es decir, cuando el límite inferior del IC es <0, la eficacia no se considera estadísticamente significativa.

Sólo se demostró eficacia frente a NIC 3 para VPH-31 y no hubo evidencia de protección frente a AIS para ninguno de los tipos VPH.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****Inmunogenicidad****Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacunación**

Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado con la protección frente a NIC 2 ó 3 o frente a infección persistente asociada con los tipos de VPH de la vacuna.

La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA directo tipo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PBNA).

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

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de **Cervarix** ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos geométricos medios de IgG (TGM) inducidos por la vacuna estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que habían eliminado una infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación

Persistencia de la respuesta inmune a Cervarix

En el estudio HPV-001/007, que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se evaluó la respuesta inmune frente al VPH-16 y al VPH-18 hasta 76 meses después de la administración de la primera dosis de vacuna . En el estudio HPV-023 (un subgrupo del estudio HPV-001/007), se continuó evaluando la respuesta inmune hasta el mes ~~404~~ 113. En el grupo vacunal, se obtuvo datos de inmunogenicidad en ~~87~~ 92 sujetos en el intervalo ~~[M95-M101]~~ [M107-M113] después de la primera dosis de vacuna, con una mediana de seguimiento de ~~7,9~~ 8,9 años. De estos sujetos, el 100% (IC 95%: ~~95,8-96,1~~; 100) siguieron siendo seropositivos para VPH-16 y VPH-18 en el ensayo ELISA. Los TGM de IgG inducidos por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzaron un máximo en el mes 7 y después disminuyeron hasta una meseta desde el mes 18 hasta el intervalo ~~[M95-M101]~~ [M107-M113] con unos TGM medidos por ELISA para VPH-16 y VPH-18 que permanecieron al menos 10 veces mayor que los TGM medidos por ELISA observados en mujeres que habían resuelto una infección natural por VPH.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes ~~36~~ 48 fue similar a la observada en el estudio HPV-001. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

En otro ensayo clínico (estudio HPV-014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todos los sujetos fueron seropositivos para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE**

(en el mes 7). No obstante, los TGM fueron menores en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)

En el estudio HPV-024 (un subgrupo del estudio HPV-001/007) se administró una dosis de exposición de **Cervarix** a 65 sujetos con un intervalo promedio de 6,8 años después de la administración de la primera dosis de vacuna. Una semana y un mes después de la dosis de exposición se observó una respuesta inmune anamnésica a VPH-16 y VPH-18 (mediante ELISA). Un mes después de la dosis de exposición, los TGM superaron a los observados un mes después de las 3 dosis de primovacunación.

Extrapolación de la eficacia de Cervarix en mujeres adultas jóvenes a adolescentes

En un análisis combinado, el 99,7% y el 100% de las mujeres de 9 años de edad seroconvirtieron para los tipos de VPH 16 y 18, respectivamente, después de la tercera dosis (en el mes 7), con unos TGM al menos 1,4 y 2,4 veces más elevada en comparación con mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente.

En dos ensayos clínicos realizados en niñas y adolescentes de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con unos TGM al menos 2 veces más elevados en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de **Cervarix** en mujeres de 10 a 14 a 14 años de edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad agudas y a dosis repetidas, tolerabilidad local, fertilidad y toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del período de lactancia).

Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS****6.1 Lista de excipientes**

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

Para adyuvantes, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de caducidad

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

Una vez fuera del refrigerador, **Cervarix** debe administrarse lo antes posible. Sin embargo, los datos de estabilidad obtenidos indican que la presentación en envases monodosis de **Cervarix** se mantiene estable y puede ser administrada, en caso de almacenarse fuera del refrigerador, hasta tres días a una temperatura de entre 8°C y 25°C o hasta un día a una temperatura de entre 25°C y 37°C.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración (de 2 a 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

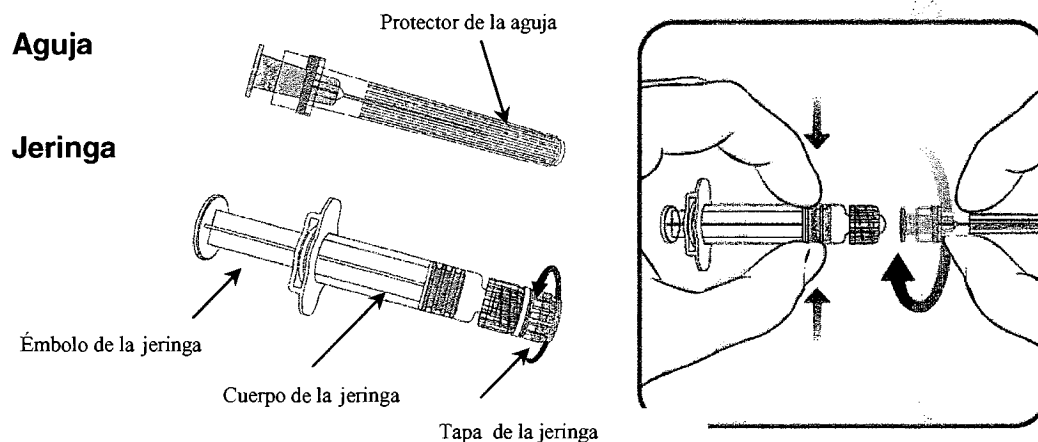
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

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

El contenido de la jeringa deberá inspeccionarse visualmente antes y 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERVARIX VACUNA BIVALENTE ANTIVIRUS PAPILOMA HUMANO
(TIPO 16 Y 18) RECOMBINANTE ADSORBIDA,
SUSPENSIÓN INYECTABLE****Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada**

1. Desenrosque la "Tapa de la jeringa" girándolo en sentido contrario de las manecillas del reloj y sujetando el "Cuerpo de la jeringa" con una mano. (Evite sostener el "Émbolo de la jeringa").
2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en sentido de las agujas del reloj, hasta que la sienta bloqueada.
3. Retire el "Protector de la aguja", que en ocasiones puede estar un poco apretado.
4. Administre la vacuna.

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

Cervarix es una marca registrada del Grupo de Compañías GlaxoSmithKline.

Versión EMEA: II/0019 y II/0018 II/0022 (Actualizada 30/Enero/2012).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**