



L.S. Eddy Ives (coordinadora)¹; J. Casas Rivero²; M.A. Fernández Fernández³; J.J. González Lajas⁴; M.I. Hidalgo Vicario⁵; L. Rodríguez Molinero⁶; J.A. Blumenfeld Olivares⁷

¹Pediatra. Máster psiquiatría infanto-juvenil. Centre Mèdic Sant Ramon, Barcelona; ²Pediatra. Hospital La Paz, Madrid; ³Neuropediatra. Hospital de Valme, Sevilla; ⁴Psicopedagogo y Maestro de Pedagogía Terapéutica. C. de Neuropsicopedagogía Clínica y Educativa PSICOTDAH, Salamanca; ⁵Pediatra. Centro de Salud Barrio del Pilar, Madrid; ⁶Pediatra. C.S. Huerta del Rey, Valladolid; ⁷Pediatra. Hospital El Escorial, Madrid.

Grupo de trabajo de TDAH de la SEMA

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad no requiere tarjeta de presentación, pero se han llevado a cabo algunos cambios o puntualizaciones en el DSM-5¹ con respecto a ediciones anteriores que conviene tener en cuenta:

- En la actualidad el TDAH se engloba en el apartado de los trastornos del neurodesarrollo (en anteriores DSM, se incluía en el epígrafe de trastornos de conducta).
- El TDAH comienza en la infancia y como requisito exige que varios síntomas estén presentes antes de los 12 años.
- Para el diagnóstico en adolescentes mayores de 17 años y adultos, se requiere un mínimo de cinco síntomas en cada grupo (5 en vez de 6 para la presentación con falta de atención y 5 en vez de 6 para la presentación hiperactiva/impulsiva).
- Asimismo, se debe especificar la gravedad actual (leve, moderado o grave).
- Se reconoce también su existencia en el adulto (en ediciones anteriores no).
- Varios ítems puntualizan la forma de presentación en los adolescente mayores y adultos:
 - o Con frecuencia evitan, les disgusta o se muestran poco entusiastas al iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido, sobre todo cuando tienen que preparar informes, completar formularios, revisar artículos largos.
 - o Con frecuencia se distraen con facilidad por estímulos externos pudiendo incluir pensamientos no relacionados.
 - o Con frecuencia olvidan las actividades cotidianas como devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas.

- o Con frecuencia se muestran inquietos, con sentimientos interiores de nerviosismo, inquietud subjetiva o impaciencia.
- o Con frecuencia interrumpen o se inmiscuyen con otros, se meten en las conversaciones o se adelantan a lo que hacen otros.
- Para confirmar la presencia de la sintomatología los síntomas deben estar presentes en más de un entorno siendo recomendable consultar con informantes o paraprofesionales de otros contextos (escuela, actividades extraescolares, práctica privada).
- Es preciso tener en cuenta que la sintomatología puede minimizarse o estar ausente cuando el niño recibe recompensas frecuentes por comportamientos apropiados o se encuentra bajo estrecha supervisión, está en una situación novedosa, participa en actividades especialmente interesantes o tiene una estimulación externa constante como puede ser ante una pantalla electrónica, o cuando está en una situación en que interactúa cara a cara con otra persona como en la consulta o con un profesor particular.
- En la población general es más frecuente en el varón, con una ratio 2:1 (antes ratio 4:1).
- El DSM-5 menciona las consecuencias funcionales del TDAH, que básicamente son:
 - o Bajo rendimiento escolar, escasos logros académicos y rechazo social, mientras que en el adulto se asocian a menores rendimientos y logros laborales, mayor absentismo laboral y mayor probabilidad de desempleo.
 - o Mayor riesgo de desarrollar en la adolescencia un trastorno de conducta aumentando las probabilidades de abuso de tóxicos y riesgo de encarcelamiento en la adultez.
 - o Mayor riesgo de accidentes e infracciones de tráfico.
 - o Elevado riesgo de obesidad en individuos con TDAH.
- Se acepta la comorbilidad con el trastorno del espectro autista (aspecto que el DSM-IV no contemplaba, pero la evidencia clínica lo ha puesto de manifiesto).

Desde hace mucho, tanto los pediatras como los médicos y otros paraprofesionales dedicados a la adolescencia están luchando para que los afectados mejoren su calidad de vida y reciban una mejor asistencia médica y psicológica². Hoy en día, el diagnóstico todavía sigue siendo polémico, al coexistir ciertas corrientes que sostienen que se sobrediagnostica y se sobremedica. ¿A quién hay que tener en cuenta? ¿A los trabajos de investigación médica basada en la evidencia científica o a grupos o corrientes minoritarias sin base científica probada que afirman que el médico complace la fármaco-industria? Actualmente, disponemos de un abanico limitado de presentaciones farmacológicas para el TDAH (Metilfenidato de liberación inmediata, intermedia y prolongada, Lisdexanfetamina, y Atomoxetina) y en un futuro cercano se añadirá otra (Guanfacina). Y en este sentido, pudiera parecer hasta lógico el hecho de pensar que cada día existen más niños y adolescentes medicados, puesto que los nuevos fármacos permiten ajustar de una forma más eficaz el tratamiento atendiendo a las dificultades y necesidades de cada paciente, con el objeto de alcanzar mejores resultados y por ende, una mayor adherencia al tratamiento.

Hoy por hoy, se acepta internacionalmente que la prevalencia se sitúa alrededor del 5 %^{1,3}, pero en nuestro entorno, o por lo menos en la población infantil catalana menor de 18 años, en el año 2013, solo un 0,97 % de los niños atendidos en la sanidad pública recibieron dicho diagnóstico⁴, y además, no todos los niños diagnosticados recibieron tratamiento farmacológico. Por tanto, y tomando como referencia la evidencia de nuestro entorno, es obvio que los niños y adolescentes no están sobrediagnosticados ni sobremedicados.

No sería procedente concluir este editorial sin hacer mención a los puntos fuertes que suelen observarse en los adolescentes y adultos con TDAH, resaltando:

- Habilidad para hiperfocalizar cuando la tarea es interesante.
- Notorio nivel de energía que les ayuda a finalizar proyectos especialmente interesantes.
- Pensamiento veloz que les puede ser útil en situaciones de presión.
- Aprendizaje rápido. El adulto con su capacidad de hiperfocalizar y con su pensamiento presuroso suele ser muy veloz en el aprendizaje de nuevas tareas.
- Multitarea. Tienen la habilidad para desarrollar múltiples tareas o proyectos a la vez. Siguen activos como cuando eran pequeños pero en la adultez pueden mantener la mente diligentemente activa en varias tareas si son de su interés.
- Creativos. En general son muy creativos con capacidad de pensamiento más allá de lo evidente. El niño con TDAH capta información desde todas las direcciones distrayéndose con cada nueva información, pero el adulto es capaz de integrar mejor toda la información, y por tanto, proporcionar más alternativas ante un problema. Cuando no hay retos se aburre, pero si aparecen retos, crea y gestiona más soluciones.
- Buen observador del entorno. “Escanean” frecuentemente el ambiente ya que son personas activas, por lo que tienen una visión más global de las situaciones del entorno.
- Asume riesgos. Ante situaciones de estrés, su impulsividad les hace tomar riesgos para salir de dicha situación conflictiva. Son mucho más eficientes que las personas con un carácter reposado o inhibido que suelen analizar todos los pros y contras. Ellos actúan intuitivamente y con premura.
- Cualidades artísticas. En general, debido a que se sienten creativos, suelen tener capacidades o aptitudes para actividades artísticas (pintura, escritura, música, teatro, etc.).
- Aventureros. Debido a su elevada energía y que se sienten atraídos por los riesgos y los nuevos retos.
- Capacidad de comunicación. De niños su verborrea les podía acarrear muchos problemas en la escuela, pero como adultos suelen ser buenos comunicadores lo que les beneficia para muchos tipos de trabajo como es el comercial, educador/profesor, relaciones públicas, etc.
- Sensibles y cariñosos. Es una característica presente ya en la infancia y que suele persistir en la edad adulta.
- Imaginativos. Siempre están en busca de nuevos retos con una mente muy activa e imaginativa.
- Intuitivos. Probablemente debido a su impulsividad se dejan guiar por su intuición, desarrollándose ésta en un mayor grado.
- Sentido del humor. Muchos tienen un gran sentido del humor. En la etapa escolar algunos actúan como el “payaso de la clase”, lo que puede crearles muchos problemas en el aula, en cambio como adultos son personas divertidas haciendo que los demás aprecien su compañía.

Los objetivos de este grupo de trabajo de la SEMA son:

1. Difundir el conocimiento del TDAH y favorecer la formación en los diferentes niveles de atención.
2. Estructurar un plan unificado de actuación para la población infanto-juvenil según las GPC actuales.

3. Establecer una atención multi e interdisciplinar colaborando con el resto de profesionales implicados en la atención de estos pacientes tanto sanitarios como no sanitarios: pediatra, psiquiatra, neurólogo, psicólogo, pedagogo, padres, orientadores, educadores, etc.
4. Incidir de forma especial en la adolescencia, ya que reconocer durante esta época el trastorno puede ser más complicado: cambios de los síntomas nucleares, problemas para el diagnóstico y tratamiento, aumento de la comorbilidad, cambio al médico de familia, posible pérdida del paciente, etc.
5. Promover la participación en estudios dirigidos a mejorar el conocimiento, el tratamiento y las comorbilidades asociadas al trastorno.
6. Investigar alternativas pedagógicas más favorables para el Trastorno por Déficit de Atención.
7. Sensibilizar a todos los profesionales, la administración y la sociedad en general sobre la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz.

Sin duda, hoy en día, tenemos que seguir esforzándonos para mejorar la comprensión del TDAH, con el objeto de poder ofrecer medidas de apoyo eficaces tanto a la familia como a la escuela para mejorar la calidad de vida de los niños y adolescentes con TDAH, sin olvidar jamás los puntos fuertes de estos para que las intervenciones sean cada vez más eficientes.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)*. American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Fernández Pérez M, Hidalgo Vicario MI, Lora Espinosa A, Sanchez Santos L, Rodríguez Molinero L, Eddy Ives LS et al. *La Atención Primaria y El Trastorno Por Déficit de Atención Con/sin Hiperactividad (TDAH): Consenso Multidisciplinar Y Evidencias Para La Puesta En Práctica*. ACINDES. Asociación Civil de Investigación y Desarrollo en Salud (2009). p. 1-24. Acceso 05-12-2015: <http://www.ffis.es/ups/TCIED1/tdahconsenso.pdf>.
3. Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. *Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies*. *BMC Psychiatry* 2012, 12:168. Acceso 15-09-2015: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/168>.
4. Grupo de trabajo sobre el TDAH del Plan director de salud mental y adiciones del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña. *Protol per al maneig del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) infantojuvenil en el sistema sanitari català*. Acceso 14-09-2015: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/TDAH/PROTOCOLTDAHFINAL_maig2015.pdf. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)*. American Psychiatric Publishing, 2013.

PORQUE EL CÁNCER DE CÉRVIX IMPORTA



Cervarix[®] 

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



www.centrodeinformacion-gsk.com

902 202 700

es-ci@gsk.com

Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia de GSK.
Telf. 91 807 03 01, fax 91 807 59 40, email: unidad.farmacovigilancia@gsk.com

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 dosis (0,5 ml) contiene: Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano* tipo 16²³⁺²⁰ microgramos. Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano* tipo 18²³⁺²⁰ microgramos. Virus del Papiloma Humano=VPH-²adyuvada con AS04 que contiene: 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)² 50 microgramos. adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)₃) en total 0,5 miligramos de Al³⁺. La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rux4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensión inyectable en jeringa precargada. Suspensión blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas - Cervarix es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cervix 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 utilización de Cervarix debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2 Posología y forma de administración** - Posología: El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

| Edad en el momento de la primera inyección | Imunización y esquema |
|--|--|
| De 9 a 14 años (inclusive)* | Dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis |
| A partir de 15 años | Tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses** |

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis. **Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo (ver sección 5.1). Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix (ver sección 4.4). **Estudio pediátrico:** 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).

4.3 Contraindicaciones - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 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 resfriado, no es una contraindicación para la vacunación. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** - Como 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 tras la administración de la vacuna. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónicos clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conciencia. 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 oncogénicos de VPH relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual. Cervarix es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínica establecida. Cervarix no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cervix o de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección 5.1. "Eficacia en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio"). La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cáncer de cervix. 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 cribado rutinario del cáncer de cervix sigue teniendo una importancia crítica y se deberán 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. Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), para los que se dispone de datos limitados de inmunogenicidad (ver sección 5.1), no hay datos sobre el uso de Cervarix en sujetos con una alteración de la respuesta inmune tales como 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 que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin poliomeilitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos (qualquiera) 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 GMT 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 antihapatitis A (inactivada) y antihapatitis B (ADN) (Twinrix) o con una vacuna antihapatitis B (ADN) (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 proporción de sujetos que alcanzaron antígenos frente a HBs ≥ 10 UI/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 UI/ml, respectivamente). En caso de que se administre Cervarix simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en sitios diferentes de inyección. **Uso con anticonceptivos hormonales:** Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron Cervarix en los ensayos clínicos de eficacia, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix. **Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos:** Como con otras vacunas, cabe esperar que no se alcance una respuesta adecuada en pacientes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** - Embarazo: No se han realizado ensayos clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Los datos en mujeres embarazadas, recogidos como parte de los registros de embarazos, los estudios epidemiológicos y la exposición inadvertida durante los ensayos clínicos, no son suficientes para concluir si la vacunación con Cervarix afecta o no al riesgo de desenlaces adversos de la gestación, incluyendo el aborto espontáneo. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos incluyendo 5.387 casos en mujeres que habían recibido Cervarix. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (pej., 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 embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cervarix durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que estén embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas que aplacen o interrumpan la vacunación hasta la finalización del embarazo. **Lactancia:** En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix a las madres. Cervarix sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales. **Fertilidad:** No se dispone de datos de fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** - No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas - Resumen del perfil de seguridad** - 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 acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del ensayo. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix=8.130 versus control=5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna. La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada. **Listado de reacciones adversas** - Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias: 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 $< 1/100$). • Datos de los ensayos clínicos: **Infecciones e inflamaciones:** Poco frecuentes: infección del tracto respiratorio superior. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: picor/prurito, erupción, urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy Frecuentes: artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** Muy Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio. Frecuentes: fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$). Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar 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. • **Datos 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:** Síncopes o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónicos clónicos (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. El permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis:** No se han notificado casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas** - Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas

contra el papilomavirus código ATC: J07B02. **Mecanismo de acción:** Cervarix es una vacuna recombinante no infecciosa adyuvada preparada a partir de la proteína principal de la cápside L1 en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH. Puesto que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células; reproducirse o causar enfermedad. Los estudios en animales han mostrado que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada fundamentalmente 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 cervix y del 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos de VPH también pueden causar cáncer de cervix (aproximadamente el 30%). VPH-45, -31 y -33 son los 3 tipos de VPH no vacunales más comunes identificados en el carcinoma de cervix escamoso (12,1%) y en el adenocarcinoma (8,5%). El término "lesiones genitales premalignas" que aparece en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN2/3), a la neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN2/3) y a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (ValN2/3). **Ensayos clínicos: Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años de edad:** La eficacia de Cervarix fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados, que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad. En el ensayo clínico de fase II (estudio HPV-001/007) se incluyeron 500 mujeres que - eran ADN negativas para los tipos oncogénicos de VPH 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 no cribadas previamente 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 CIN2+ asociada a VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18). La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 y 3 (CIN2/3) y el adenocarcinoma cervical in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para cáncer de cervix. Las variables secundarias incluyeron 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 cáncer de cervix. **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 HPV-007 se realizó el seguimiento de un subgrupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio HPV-001 (N=776) de hasta 6,4 años (aproximadamente 77 meses) desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5,9 años). En el grupo control del estudio 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 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 por protocolo (cohorte PP: 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 cohorte PP 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 CIN2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte PP y un análisis al cierre del estudio. La eficacia de la vacuna al cierre del estudio para la variable primaria CIN2+ se muestra en la Tabla 1. En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de Cervarix frente a CIN3+ relacionadas con VPH-16/18.

Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte PP)

| Variable VPH-16/18 | Cohorte PP ⁽¹⁾ | | |
|--------------------|---|-------------------|---------------------|
| | Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾ | | % Eficacia (IC 95%) |
| | Cervarix (N=7.338) | Control (N=7.305) | |
| | n ⁽¹⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7;98,4) |
| CIN3+ | 2 | 24 | 91,7% (66,6;99,1) |

N=número de sujetos incluidos en cada grupo. n=número de casos. ⁽¹⁾ PP: 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 CIN2+ y 2 casos de CIN3+ 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 a continuación de la tabla). ⁽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 CIN2+ y del 80% (IC 96,1%; 0,3;98,1) frente a CIN3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a CIN2+ 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 la 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 producir la infección (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 estudio. Basado en el análisis post-hoc de asignación de tipo de VPH, en el análisis al cierre del estudio, hubo 1 caso CIN2+ en el grupo vacunal frente a 92 casos en el grupo control (eficacia 98,9% (IC 95%: 93,8; 100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 95%: 81,8; 100)). En el análisis por acumulación de eventos la eficacia de la vacuna frente a CIN1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 92,8% (IC 95%: 87,1;96,4). En el análisis al cierre del estudio, se observaron 2 casos de VIN2+ o ValN2+ en el grupo vacunal y 7 casos en el grupo control en la cohorte PP asociados a VPH-16 o VPH-18. El estudio no tuvo la potencia para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo control para dichas variables. 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 PP al cierre del estudio.

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

| Variable VPH-16/18 | Cohorte PP ⁽¹⁾ | | |
|----------------------------------|---|-------------------|---------------------|
| | Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾ | | % Eficacia (IC 95%) |
| | Cervarix (N=7.338) | Control (N=7.305) | |
| | 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⁾ PP: 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. **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 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 incluyó 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 al cierre del estudio 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 cierre del estudio ⁽²⁾ | | % Eficacia (IC 95%) |
| | Cervarix (N=8.694) | Control (N=8.708) | |
| | n | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6;69,5) |
| CIN3+ | 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.

En la Tabla 4 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio 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 al cierre del estudio ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix | Control | % Eficacia (IC 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infección persistente a 6 meses | 504/8863 | 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 HPV008 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 al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5). La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que básicamente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para 14 tipos oncogénicos 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

| | Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾ | | | | |
|--------------------------|---|-------|---------|-------|---------------------|
| | Cervarix | | Control | | % Eficacia (IC 95%) |
| | N | Casos | N | Casos | |
| CIN2+ | | | | | |
| 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) |
| CIN3+ | | | | | |
| 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 vacuna) que básicamente tuvieron citología normal, fueron ADN negativas para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativas 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.

En el análisis al cierre del estudio, Cervarix redujo los procedimientos terapéuticos definitivos (incluyendo la conización por asa diatermia [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC 95% 57,8;79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC 95% 20,8;43,7) en la CTV. **Eficacia protectora cruzada:** En el ensayo HPV008 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 ensayo 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 CIN2+. 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. Se demostró protección cruzada consistente frente a VPH-31, 33 y 45 para las variables infección persistente a 6 meses y CIN2+ en todas las cohortes del estudio. La eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a la infección persistente a 6 meses y frente a CIN2+ asociadas a tipos oncogénicos individuales no vacunales de VPH se presenta en la Tabla 6 (cohorte PP).

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

| Tipo VPH | Infección persistente a 6 meses | | | CIN2+ | | |
|--|---------------------------------|---------|---------------------|----------|---------|---------------------|
| | Cervarix | Control | % Eficacia (IC 95%) | Cervarix | Control | % Eficacia (IC 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9) | | | | | | |
| 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% (<0,1;7,2) | 3 | 8 | 62,5% (<0,9;93,6) |
| VPH-52 | 346 | 374 | 8,3% (<0,2;1,0) | 24 | 33 | 27,6% (<0,5;9,1) |
| VPH-58 | 144 | 122 | -18,3% (<0,7,7) | 15 | 21 | 28,5% (<0,6;5,7) |
| Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7) | | | | | | |
| VPH-39 | 175 | 184 | 4,8% (<0,2;1,1) | 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% (<0,2;3,8) | 1 | 5 | 80,0% (<0,9;93,6) |
| VPH-68 | 165 | 169 | 2,6% (<0,2;1,9) | 11 | 15 | 26,8% (<0,6;9,6) |
| 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% (<0,1;3,1) | 7 | 13 | 46,1% (<0,8;81,8) |
| VPH-66 | 211 | 215 | 2,3% (<0,1;9,6) | 7 | 16 | 56,4% (<0,8;84,8) |

n=número de casos. ⁽¹⁾PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas en el mes 0 y 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 CIN3 para VPH-31 y no hubo evidencia de protección frente a AIS para ninguno de los tipos VPH.

Eficacia clínica en mujeres a partir de 26 años de edad: La eficacia de Cervarix fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (estudio HPV015), que incluyó un total de 5.777 mujeres a partir de 26 años de edad. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa, y permitió el reclutamiento de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH. Se realizó un análisis intermedio una vez que todos los sujetos completaron la visita correspondiente al mes 48 del estudio. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV. En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses asociada a VPH-16/18 (marcador subgrupo relevante para cáncer de cérvix):

Tabla 7: Eficacia de la vacuna frente a IP a 6M asociada a VPH-16/18 en las cohortes PP y CTV

| Variable VPH- 16/18 | Cohorte PP(1) | | | CTV(2) | | |
|---------------------|---------------|----------|-----------------------|----------|-----------|-----------------------|
| | Cervarix | Control | % Eficacia (IC 97,7%) | Cervarix | Control | % Eficacia (IC 97,7%) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| IP a 6M | 6/1.859 | 34/1.822 | 82,9% (53,8;95,1) | 7/12.767 | 132/2.776 | 47% (25,4;62,7) |

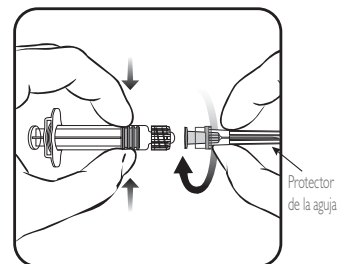
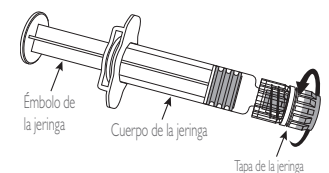
N=número de sujetos incluidos en cada grupo. n=número de sujetos que notificaron al menos un acontecimiento en cada grupo. IP a 6M=infección persistente a 6 meses. IC=Intervalo de Confianza. ⁽¹⁾PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 y/o VPH-18). ⁽²⁾CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH y estatus serológico en el mes 0. Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH.

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 79,1% (IC 97,7% [27,6;95,9]) para el VPH-31 y del 76,9% (IC 97,7% [18,5;95,6]) para el VPH-45 en la cohorte PP (3 dosis de la vacuna, ADN negativas en los meses 0 y 6 para el tipo de VPH correspondiente). La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 23,2% (IC 97,7% [-3,3;52,5]) para el VPH-31 y del 67,7% (IC 97,7% [35,9;84,9]) para el VPH-45 en la CTV. **Inmunogenicidad: Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacuna:** Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado a la protección frente a CIN 2 ó 3 o frente a infección persistente asociada a los tipos de VPH de la vacuna. La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo directo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PBNA). 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. La vacuna inducía una Media Geométrica de los Títulos de IgG (GMT) que estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya habían aclarado una infección por VPH (IgG natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación. **Persistencia de la respuesta inmune a Cervarix:** En el estudio HPV001/007, 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 HPV023 (un subgrupo del estudio HPV001/007), se continuó evaluando la respuesta inmune hasta el mes 113. En el grupo vacunal, se obtuvieron datos de inmunogenicidad en 92 sujetos en el intervalo [M107-M113] después de la primera dosis de vacuna, con una mediana de seguimiento de 8,9 años. De estos sujetos, el 100% (IC 95% 96,1;100) siguieron siendo seropositivos para VPH-16 y VPH-18 en el ensayo ELISA. La GMT de IgG inducida por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzó un máximo en el mes 7 y después disminuyó hasta una meseta desde el mes 18 hasta el intervalo [M107-M113] con una GMT medida por ELISA para VPH-16 y VPH-18 que permanecía al menos 10 veces mayor que la GMT medida por ELISA observada en mujeres que ya habían aclarado una infección natural por VPH. En el estudio HPV008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la observada en el estudio HPV001. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes. En otro ensayo clínico (estudio HPV014) 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 (en el mes 7). No obstante, la GMT fue menor 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 anamnéstica (memoria inmune):** En el estudio HPV024 (un subgrupo del estudio HPV001/007) se administró una dosis de exposición de Cervarix a 65 sujetos con un intervalo medio 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 anamnéstica a VPH-16 y VPH-18 (mediante ELISA). Un mes después de la dosis de exposición, la GMT superó a la observada un mes después de las 3 dosis de primovacuna. **Extrapolación de la eficacia de Cervarix en mujeres adultas jóvenes a adolescentes:** En un análisis combinado (estudios HPV029, HPV030 y HPV048), 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 una GMT 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 (estudios HPV012 y HPV013) realizados en niñas 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 una GMT al menos 2 veces más elevada en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En los ensayos clínicos (estudios HPV070 y HPV048) realizados en niñas de 9 a 14 años que reciben una pauta de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses) y en mujeres adultas jóvenes de 15 a 25 años que reciben Cervarix según la pauta estándar de 0, 1, 6 meses, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmune tras la administración de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta tras la administración de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en niñas de 9 a 14 años de edad. **Inmunogenicidad en mujeres a partir de 26 años de edad:** En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV015) realizado en mujeres a partir de 26 años de edad, en el mes 48, es decir, 42 meses después de completar el esquema vacunal, el 100% y el 99,4% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 respectivamente. Todas las mujeres inicialmente seropositivas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18. Los títulos de anticuerpos alcanzaron su valor máximo en el mes 7 y, a partir de ese momento, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18, siendo el momento en el que se estabilizan y alcanzan una meseta que se prolonga hasta el mes 48. **Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH:** En el estudio HPV020, realizado en Sudáfrica, se administró Cervarix a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por el VIH (estado clínico I de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). Todos los sujetos fueron seropositivos para VPH-16 y VPH-18 mediante ELISA un mes después de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para VPH-16 y VPH-18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs fueron menores en el grupo infectado por el VIH (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se realizó la determinación de anticuerpos funcionales. No se dispone de información acerca de la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH. **5.2 Propiedades farmacocinéticas - No aplica. 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad -** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrionofetal y postnatal (hasta el final del periodo 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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes -** Cloruro de sodio (NaCl), Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato (NaH₂PO₄ · 2H₂O) Agua para preparaciones inyectables. Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2 Incompatibilidades -** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez -** 4 años. Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible. Sin embargo se ha demostrado que, cuando los envases monodosis se almacenan fuera de la nevera, son estables hasta 3 días a una temperatura de entre 8°C y 25°C o hasta 1 día a una temperatura de entre 25°C y 37°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación -** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase -** 0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) con o sin agujas. Tamaños de envase de 1 y 10 jeringas precargadas con o sin agujas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones -** Tras el almacenamiento de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido de la jeringa antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña u/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna en jeringa precargada

- Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).
- Inserte la aguja en la jeringa y, a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.
- Quite el protector de la aguja en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.
- Administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

GlanSmithKline Biologicals sa., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

EU/1/07/419/004, EU/1/07/419/005, EU/1/07/419/006, EU/1/07/419/007,

EU/1/07/419/008, EU/1/07/419/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:**

Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 2007 Fecha de la última renovación:

17 Septiembre 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:**

11/11/2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Cervarix I jeringa precargada - Con receta ordinaria. Financiada con fondos públicos en el ámbito del SNS en las siguientes condiciones: su prescripción

y uso se restringirá a lo dispuesto en los calendarios oficiales de vacunación infantil aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS y su dispensación se

realizará exclusivamente por los Servicios Farmacéuticos autorizados por el SNS, para su administración en los centros sanitarios autorizados del SNS. P.V.P.

117,13 €; P.V.P. IVA 121,81 €.