

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă

Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

| | |
|--|---------------|
| Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |
| Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

| | |
|--|---------------|
| 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ³ | 50 micrograme |
|--|---------------|

| | |
|---|---|
| ³ adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

⁴Proteina L1 sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus care utilizează celule Hi-5Rix4446 derivate de la *Trichoplusia ni*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensie tulbure de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cervarix este un vaccin indicat pentru utilizare începând cu vârsta de 9 ani pentru prevenția leziunilor ano-genitale precanceroase (cervicale, vulvare, vaginale și anale) și a cancerelor de col uterin și anale determinate de anumite tipuri oncogene de Papilomavirusuri umane (HPV= human papillomavirus). Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele care susțin această indicație.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare este în funcție de vârsta subiectului.

| Vârsta la data primei injecții | Imunizare și schemă |
|--|--|
| De la vârsta de 9 ani până la 14 ani inclusiv* | Două doze, fiecare a 0,5 ml. Cea de-a doua doză administrată între 5 și 13 luni după administrarea primei doze |
| De la vârsta de 15 ani și peste | Trei doze, fiecare a 0,5 ml la 0, 1, 6 luni** |

*Dacă cea de-a doua doză de vaccin este administrată înainte de împlinirea a 5 luni de la administrarea primei doze, o a treia doză trebuie administrată întotdeauna.

**Dacă este necesară o flexibilizare a schemei de vaccinare, cea de-a doua doză poate fi administrată între 1 și 2,5 luni după administrarea primei doze și cea de-a treia doză poate fi administrată între 5 și 12 luni după administrarea primei doze.

Nu a fost stabilită necesitatea unei doze de rapel (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca subiecții cărora li se administrează o primă doză de Cervarix să completeze seria de vaccinare tot cu Cervarix (vezi pct. 4.4).

Populația pediatrică (copii cu vârsta sub 9 ani)

Utilizarea Cervarix nu este recomandată copiilor cu vârsta sub 9 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și imunogenicitatea la acest grup de vârstă.

Mod de administrare

Cervarix trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

Cervarix nu trebuie, în niciun caz, administrat intravascular sau intradermic. Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea subcutanată a Cervarix (vezi pct 4.4).

Dacă Cervarix trebuie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injecție (vezi pct 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca în cazul utilizării tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna la îndemână tratament medical adecvat și supraveghere în cazul rar de apariție a reacțiilor anafilactice după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogenic la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, ca de exemplu tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Administrarea Cervarix trebuie amânată la subiecții cu boală febrilă acută gravă. Totuși, prezența unei infecții minore, ca de exemplu o răceală, nu constituie o contraindicație pentru imunizare.

Vaccinul nu trebuie, în niciun caz, administrat intradermic sau intravascular.
Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea subcutanată a Cervarix.

Similar altor vaccinuri administrate intramuscular, Cervarix trebuie administrat cu precauție la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice alte tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți poate apare hemoragie după administrarea intramusculară.

Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toți pacienții vaccinați.

Cervarix protejează doar împotriva bolii determinate de tipurile HPV 16 și 18 și într-o anumită măsură împotriva bolilor provocate de anumite tipuri oncogene înrudite de HPV (vezi pct.5.1). De aceea, se va continua utilizarea măsurilor de protecție corespunzătoare împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinul este doar pentru utilizare profilactică și nu are efect asupra infecțiilor active cu HPV sau asupra bolii evidențiate clinic. Nu s-a demonstrat că acest vaccin are efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului de col uterin sau a neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN). De asemenea nu este indicat pentru prevenirea dezvoltării altor leziuni dovedite a fi legate de alte tipuri de HPV sau a infecțiilor existente cu tipuri prezente sau nu în compoziția vaccinului HPV (vezi pct.5.1 “Eficacitatea la femei cu dovezi ale infecției cu HPV-16 sau HPV-18 la momentul înrolării în studiu”).

Vaccinarea nu înlocuiește screening-ul periodic cervical. Deoarece nici un vaccin nu este 100% eficient și deoarece Cervarix nu oferă protecție împotriva oricărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor HPV existente, screening-ul periodic cervical are o importanță critică și trebuie făcut în acord cu recomandările locale.

Durata perioadei de protecție nu a fost pe deplin stabilită. Momentul administrării și necesitatea unei/unor doze de rapel nu au fost stabilite.

În afara unor date limitate de imunogenitate disponibile la subiecții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) asimptomatici (vezi punctul 5.1), nu există date despre utilizarea Cervarix la subiecții cu deficiențe ale sistemului imunitar, ca de exemplu pacienții care urmează tratament imunosupresor. Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun adecvat la aceste persoane.

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține posibilitatea înlocuirii Cervarix cu alte vaccinuri HPV.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluse persoanele cărora li se administraseră imunoglobuline sau produse derivate din sânge cu 3 luni înainte de prima doză de vaccin.

Utilizarea altor vaccinuri

Cervarix poate fi administrat concomitent cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomielitice inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), fără nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la fiecare dintre componentele vaccinului. Administrarea secvențială a vaccinului combinat dTpa-VPI, urmat de Cervarix o lună mai târziu, a tins să determine MGT mai scăzute ale anticorpilor anti-HPV-16 și anti-HPV-18 comparativ cu administrarea doar a Cervarix. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Cervarix poate fi administrat concomitent cu un vaccin combinat hepatitic A (inactivat) și hepatitic B (ADNr) (Twinrix) sau cu vaccinul hepatitic B (ADNr) (Engerix B).

Administrarea Cervarix în același timp cu Twinrix nu a arătat nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la antigenele HPV și hepatitic A. Mediile geometrice ale concentrațiilor de anticorpi anti-HBs au fost semnificativ mai mici în cazul administrării concomitente, dar relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută, deoarece ratele de seroprotecție rămân nemodificate. Proporția de subiecți care au prezentat anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml a fost 98,3% în cazul vaccinării concomitente și 100% în cazul vaccinării doar cu Twinrix. Rezultate similare au fost observate în cazul administrării Cervarix concomitent cu Engerix B, un procent de 97,9% dintre subiecți prezentând anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml față de 100% în cazul vaccinării doar cu Engerix B.

Dacă Cervarix trebuie să fie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie întotdeauna să fie administrate în locuri diferite de injectare.

Utilizarea împreună cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, aproximativ 60% dintre femeile la care s-a administrat Cervarix utilizau contraceptive hormonale. Nu există dovezi că utilizarea de contraceptive hormonale ar influența eficacitatea Cervarix.

Utilizarea împreună cu medicamente sistemice imunosupresive

Vezi pct. 4.4

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii specifice pentru acest vaccin la femeile gravide. Datele privind femeile gravide, colectate din cadrul registrelor de sarcină, studiilor epidemiologice și ca urmare a expunerilor involuntare din cadrul studiilor clinice, sunt insuficiente pentru a concluziona dacă vaccinarea cu Cervarix modifică riscul de a prezenta rezultate negative în cursul sarcinii, inclusiv avort spontan. Cu toate acestea, în cursul programului de dezvoltare clinică, a fost raportat un total de 10.476 cazuri de sarcină din care la 5.387 femei a fost administrat Cervarix. În total, proporția de subiecți femei gravide care au avut rezultate specifice (de exemplu, sugar normal, sugari anormali incluzând anomalii congenitale, naștere prematură și avort spontan) a fost similară între grupurile la care s-a administrat tratament.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității, sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție este de preferat evitarea utilizării Cervarix în cursul sarcinii. Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide sunt sfătuite să amâne sau să întrerupă vaccinarea până la finalizarea sarcinii.

Alăptarea

Nu au fost evaluate în studii clinice efectele la sugarii alimentați la sân, în cazul administrării de Cervarix la mamă.

Cervarix trebuie utilizat în cursul alăptării doar dacă potențialele beneficii depășesc posibilele riscuri.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 “Reacții adverse” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studiile clinice care au înrolat persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 72 de ani (dintre care 79,2% aveau vârsta cuprinsă între 10-25 ani la momentul înrolării), Cervarix a fost administrat unui număr de 16142 femei, 13811 fiind numărul de femei din grupele de control. La acești subiecți s-a urmărit apariția evenimentelor adverse grave pe toată perioada efectuării studiilor. Într-un subgrup pre-definit de subiecți (Cervarix = 8130 versus control = 5786), reacțiile adverse au fost urmărite timp de 30 de zile după fiecare injecție. În două studii clinice care au înrolat copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, 2617 copii și adolescenți au utilizat Cervarix și au fost supravegheați medical.

Cea mai frecventă reacție adversă observată după administrarea vaccinului a fost durerea la nivelul locului de injecție, care a apărut după 78% dintre doze. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară până la moderată și au fost tranzitorii.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele au fost raportate astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacții adverse |
|--|------------------------|--|
| Date raportate din studii clinice | | |
| Infecții și infestări | Mai puțin frecvente | Infecții ale căilor respiratorii superioare |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente | Cefalee |
| | Mai puțin frecvente | Amețeli |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | Simptome gastrointestinale incluzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Mâncărime/prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Mialgie |
| | Frecvente | Artralgie |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Reacții la nivelul locului de injecție incluzând durere, eritem, edem; oboseală |
| | Frecvente | Febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) |
| | Mai puțin frecvente | Alte reacții la nivelul locului de administrare ca indurație, parestezii locale |
| Date raportate după punerea pe piață | | |
| Tulburări hematologice și limfactice | Frecvență necunoscută* | Limfadenopatie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Frecvență necunoscută* | Reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice și anafilactoidice), angioedem |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvență necunoscută* | Sincopă sau răspunsuri vasovagale la injecție, uneori însoțite de mișcări tonico-clonice (vezi |

| | |
|--|------------|
| | pct. 4.4). |
|--|------------|

* Deoarece aceste reacții adverse sunt raportate spontan, nu este posibil să se estimeze corect frecvența acestora

În studiile clinice, un profil de siguranță similar a fost observat la subiecții cu infecții anterioare sau curente cu HPV comparativ cu subiecții cu teste negative pentru ADN HPV oncogenic sau seronegative pentru anticorpii anti HPV-16 și HPV-18

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccinuri cu Papilomavirus, codul ATC: J07BM02

Mecanism de acțiune

Cervarix este un vaccin cu adjuvant, neinfectios, recombinant, preparat din particule asemănătoare virusului (virus-like) - (VLPs) cu grad mare de purificare, ale proteinei majore de capsidă L1 a tipurilor HPV oncogene 16 și 18. Cum VLPs nu conțin ADN viral, ele nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Studiile la animale au arătat că eficacitatea vaccinurilor VLP L1 este mediată în mare parte de inducerea unui răspuns imun umoral.

Tipurile HPV-16 și HPV-18 sunt estimate a fi responsabile pentru aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin, 90% din cazurile de cancer anal, 70% din cazurile de neoplazie vulvară și vaginală intraepitelială de grad înalt asociate cu HPV și 78% din cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt asociate cu HPV (AIN 2/3).

Alte tipuri oncogene de HPV pot de asemenea determina cancerule ano-genitale (aproximativ 30%). HPV 45, -31 și -33 sunt cele mai comune 3 tipuri de HPV neincluse în formularea vaccinului, identificate în cancerul de col uterin scuamos (12,1%) și adenocarcinom (8,5%).

Termenul de "leziuni ano-genitale precanceroase" de la pct. 4.1 corespunde termenului de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3), neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN2/3), neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN2/3) și neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3).

Studii clinice

Eficacitatea clinică la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în 2 studii clinice de fază II și III, controlate, randomizate, dublu orb care au inclus un număr total de 19778 femei cu vârsta între 15 și 25 de ani.

Studiul de fază II (studiul 001/007) a înrolat doar femei care:

- Au avut teste negative pentru ADN-ul de HPV oncogeni de tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 în probele cervicale,
- Au fost seronegative pentru anticorpi anti HPV-16 și HPV-18 și

- Au prezentat citologie normală
Criteriul principal final de evaluare a eficacității a constat în incidența infecției cu HPV-16 și/sau HPV-18. Drept criteriu final suplimentar de eficacitate a fost evaluată infecția persistentă 12 luni.

Studiul de fază III (studiul 008) a înrolat femei fără screening anterior pentru prezența infecției HPV, adică fără a se ține seama de citologia din momentul înrolării și nici de statutul HPV serologic și ADN.

Criteriul principal final de evaluare a eficacității a constat în rezultatele CIN2+ asociate cu HPV-16 și/sau HPV-18 (HPV-16/18). Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2 sau 3 (CIN 2/3) și adenocarcinomul cervical in situ (AIS) au fost utilizate în studiile clinice ca markeri surogat pentru cancerul de col uterin. Criteriul secundar final de evaluare a inclus infecția persistentă 6 și 12 luni.

De asemenea, infecția persistentă cu durată de cel puțin 6 luni a fost demonstrată ca fiind un marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin.

Eficacitatea profilactică împotriva infecției cu HPV-16/18 la populația naivă la tipurile oncogene de HPV

În studiul 001 au fost vaccinate femei (N=1.113) și evaluată eficacitatea până în luna 27. Un subgrup de femei (N=776) vaccinate în studiul 001 a fost urmărit în studiul 007 până la 6,4 ani (aproximativ 77 luni) după prima doză (perioadă medie de urmărire 5,9 ani). Au existat cinci cazuri de infecție HPV-16/18 persistentă 12 luni (4 HPV-16, 1 HPV-18) în grupul de control și un caz HPV-16 în grupul vaccinat din studiul 001. În studiul 007, eficacitatea Cervarix împotriva infecției HPV-16/18 persistentă 12 luni a fost de 100% (ÎI 95%: 80,5; 100). Au existat șaisprezece cazuri de infecție persistentă HPV-16 și cinci cazuri de infecție persistentă HPV-18, toate în grupul de control.

În studiul HPV-023, subiecții din cadrul cohortei braziliene (N=437) incluși în studiul 001/007 au fost urmăriți pe o perioadă medie de 8,9 ani (deviație standard de 0,4 ani) după administrarea primei doze. La finalizarea studiului nu au existat cazuri de infecție sau de leziuni histopatologice asociate cu HPV-16 sau HPV-18 în cadrul grupului vaccinat din studiul HPV-023. În cadrul grupului la care s-a administrat placebo s-au înregistrat 4 cazuri de infecție persistentă cu durată de 6 luni și 1 caz de infecție persistentă cu durată de 12 luni. Studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferența între grupul vaccinat și grupul la care s-a administrat placebo în ceea ce privește aceste criterii finale de evaluare.

Eficacitatea profilactică împotriva HPV-16/18 la populația naivă la HPV-16 și/sau HPV-18

În studiul HPV-008, analiza primară de eficacitate a fost realizată pe cohorta conformă protocolului (According to Protocol - ATP: cohorta incluzând femei cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipurile de HPV luate în considerare în analiză). Această cohortă a inclus femei cu citologie normală sau de grad redus la înrolarea în studiu și a exclus doar femeile cu citologie de grad înalt (0,5% din populația totală). Numărarea cazurilor din cohorta ATP a început în ziua 1 după administrarea celei de-a treia doză de vaccin.

În total, 74% dintre femeile înrolate au fost naive atât la HPV-16 cât și la HPV-18 (adică ADN-negative și seronegative la înrolarea în studiu).

Au fost realizate două analize ale studiului HPV-008: o analiză la declanșarea unui eveniment realizată cel puțin o dată la 36 de cazuri CIN2+ asociate cu HPV-16/18, obținute în cadrul cohortei ATP și o altă analiză la finalul studiului.

În Tabelul 1 este prezentată eficacitatea vaccinului împotriva CIN2+ la finalul studiului. Într-o analiză suplimentară, a fost evaluată eficacitatea Cervarix împotriva CIN3+ asociată cu HPV-16/18.

Tabelul 1: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 (cohorta ATP)

| Criteriul final HPV-16/18 | Cohorta ATP ⁽¹⁾ | | |
|---------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Control (N = 7305) | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7;98,4) |
| CIN3 + | 2 | 24 | 91,7% (66,6;99,1) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri
⁽¹⁾ ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18)
⁽²⁾ incluzând 4 cazuri de CIN2+ și 2 cazuri de CIN3+ în care a fost identificat în leziune alt tip de HPV oncogenic, concomitent cu HPV-16 sau HPV-18. Aceste cazuri sunt excluse în analiza de cauzalitate a tipului de HPV (vezi sub tabel).
⁽³⁾ perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea a fost de 92,9% (96,1% ÎI:79,9;98,3) împotriva CIN2+ și de 80% (96,1% ÎI: 0,3;98,1) împotriva CIN3+. În plus, a fost demonstrată eficacitatea semnificativă statistic a vaccinului împotriva CIN2+, asociat individual cu HPV-16 și HPV-18.

Investigațiile ulterioare ale cazurilor cu tipuri multiple de HPV au luat în considerare tipurile de HPV detectate prin Reacția de polimerizare în lanț (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) în cel puțin una din două probe citologice precedente, în plus față de tipurile detectate în leziune, pentru a diferenția tipul (tipurile) de HPV responsabile cel mai probabil de leziune (desemnarea tipului de HPV). Analiza ulterioară pentru parametri nespecificați apriori a exclus cazurile (din grupul vaccinat și din grupul de control) care nu au fost considerate a fi asociate cauzal cu infecțiile HPV-16 sau HPV-18 dobândite în cursul studiului.

Conform analizei ulterioare de cauzalitate a tipului de HPV pentru parametri nespecificați apriori, a existat 1 caz de CIN2+ în grupul persoanelor vaccinate comparativ cu 92 de cazuri în grupul de control (Eficacitate 98,9% (95% ÎI: 93,8;100)) și niciun caz de CIN3+ în grupul persoanelor vaccinate comparativ cu 22 de cazuri în grupul de control (Eficacitate 100% (ÎI 95%: 81,8;100)) la finalul analizei de studiu.

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea vaccinului împotriva CIN1 asociată cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 94,1% (ÎI 96,1%: 83,4;98,5). Eficacitatea vaccinului împotriva CIN1+ asociat cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 91,7% (ÎI 96,1%: 82,4;96,7). Pentru analiza realizată la finalul studiului, eficacitatea vaccinului împotriva CIN1 asociat cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 92,8% (95% ÎI: 87,1;96,4).

La finalul analizei de studiu, au fost evidențiate 2 cazuri de VIN2+ sau VaIN2+ în cadrul grupului persoanelor vaccinate și 7 cazuri în grupul de control în cohorta ATP asociate cu HPV-16 sau HPV-18. Studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferența între grupul vaccinat și grupul la care s-a administrat placebo în ceea ce privește aceste criterii finale de evaluare.

Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice (infecția persistentă 6 luni și 12 luni) asociate cu HPV-16/18 observată în cohorta ATP la finalul studiului este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice asociate cu HPV-16/18 (cohorta ATP)

| Criteriul final HPV-16/18 | Cohorta ATP ⁽¹⁾ | | |
|-------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Control (N = 7305) | Eficacitate % (ÎÎ 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infecția persistentă 6 luni | 35/7182 | 588/7137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| Infecția persistentă 12 luni | 26/7082 | 354/7038 | 92,9% (89,4;95,4) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ ATP: include femeile cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18)

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea rezultatelor a fost de 94,3% (96,1% ÎÎ:91,5;96,3) împotriva infecției persistente 6 luni și de 91,4% (96,1% ÎÎ: 89,4;95,4) împotriva infecției persistente 12 luni.

Eficacitatea împotriva HPV-16/18 la femeile cu infecție determinată de HPV-16 sau HPV-18 la momentul înrolării în studiu

Nu a existat nicio dovadă de protecție față de boala determinată de tipurile HPV pentru care subiecții au fost ADN HPV pozitiv la înrolarea în studiu. Totuși, persoanele deja infectate înainte de vaccinare (ADN HPV pozitive) cu unul din tipurile HPV prezente în vaccin au fost protejate față de manifestările clinice ale bolii determinate de celălalt tip de HPV prezent în vaccin.

Eficacitatea împotriva tipurilor de HPV 16 și 18 la femei, indiferent de prezența unei infecții actuale sau anterioare cu HPV-16/18

Cohorta totală a persoanelor vaccinate (TVC) a inclus toți subiecții la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. Această cohortă a inclus femei cu sau fără infecție prezentă și/sau anterioară cu HPV. Numărarea cazurilor în TVC a început în ziua 1 după administrarea primei doze.

Eficacitățile estimate sunt reduse în TVC, pentru că această cohortă include femei cu infecții/leziuni pre-existente, care nu se așteaptă să fie influențate de Cervarix.

TVC ar putea aproxima populația generală de femei, din grupa de vârstă 15-25 de ani.

Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 observată în TVC la finalul studiului este prezentată în Tabelul 3.

Tabelul 3: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 (TVC)

| Criteriul final HPV-16/18 | TVC ⁽¹⁾ | | |
|------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8694) | Control (N = 8708) | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6;69,5) |
| CIN3+ | 51 | 94 | 45,7% (22,9;62,2) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. Această cohortă include femei cu infecții/leziuni pre-existente

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1.

Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice (infecția persistentă 6 luni și 12 luni) asociate cu HPV-16/18 observată în TVC la finalul studiului este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice asociate cu HPV-16/18 (TVC)

| Criteriul final HPV-16/18 | TVC ⁽¹⁾ | | |
|------------------------------|---|-----------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix | Control | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infecția persistentă 6 luni | 504/8863 | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8) |
| Infecția persistentă 12 luni | 335/8648 | 767/8671 | 57,5% (51,7;62,8) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu.

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1.

Impactul global al vaccinului asupra afecțiunilor cervicale determinate de HPV

În studiul HPV-008, incidența leziunilor cervicale de grad înalt a fost comparată între placebo și grupul persoanelor vaccinate, indiferent de tipul de ADN HPV prezent în leziune. În cohortele TVC și TVC naive, a fost demonstrată eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt la finalul studiului (Tabelul 5).

TVC naivă este un subgrup al TVC care include femei cu citologie normală și care la momentul înrolării în studiu erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu.

Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt, indiferent de tipul de ADN HPV prezent în leziune

| | Analiza la finalul studiului ⁽³⁾ | | | | |
|---|---|--------|---------|--------|----------------------|
| | Cervarix | | Control | | Eficacitate% (Î 95%) |
| | N | Cazuri | N | Cazuri | |
| CIN2+ | | | | | |
| TVC-naivă ⁽¹⁾ | 5466 | 61 | 5452 | 172 | 64,9% (52,7;74,2) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 287 | 8708 | 428 | 33,1% (22,2;42,6) |
| CIN3+ | | | | | |
| TVC-naivă ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2% (78,9;98,7) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6% (28,8;58,7) |
| N = număr de subiecți incluși în fiecare grup | | | | | |
| ⁽¹⁾ TVC-naivă: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin) cu citologie normală și care, la momentul înrolării în studiu, erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu. | | | | | |
| ⁽²⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. | | | | | |
| ⁽³⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1. | | | | | |

În cadrul analizei la finalul studiului, Cervarix a redus procedurile terapeutice cervicale definitive (procedura de excizie cu ansă electrică [LEEP], conizația și procedurile laser) cu 70,2% (Î 95%: 57,8;79,3) în TVC-naivă și cu 33,2% (Î 95%: 20,8;43,7) în TVC.

Eficacitatea protecției încrucișate

Eficacitatea Cervarix împotriva criteriilor finale histopatologice și virologice (infecție persistentă) a fost evaluată în studiul HPV-008 pentru 12 tipuri oncogenice de HPV neincluse în vaccin. În studiu nu s-a determinat apriori puterea statistică pentru demonstrarea eficacității împotriva bolii determinate de tipul HPV individual. Analiza împotriva criteriului final principal a fost influențată de prezența co-infecțiilor multiple la nivelul leziunilor CIN2+. Spre deosebire de criteriile finale histopatologice, criteriile finale virologice sunt mai puțin influențate de prezența infecțiilor multiple.

HPV-31, 33 și 45 au demonstrat protecție încrucișată consistentă pentru criteriile finale CIN2+ și infecție persistentă 6 luni în toate cohortele de studiu.

Eficacitatea vaccinului la finalul studiului împotriva infecției persistente 6 luni și CIN2+ asociat cu tipuri de HPV individuale, oncogenice, neincluse în vaccin este prezentată în Tabelul 6 (cohorta ATP).

Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului pentru tipurile de HPV oncogenice, neincluse în vaccin

| ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|-----------------------------|---------|-------------------------|--------------|---------|-------------------------|
| Tipul HPV | Infecție persistentă 6 luni | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Control | Eficacitate% (Î 95%) | Cervari x | Control | Eficacitate% (Î 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipuri înrudite cu HPV-16 (specia A9) | | | | | | |
| HPV-31 | 58 | 247 | 76,8% (69,0;82,9) | 5 | 40 | 87,5% (68,3;96,1) |
| HPV-33 | 65 | 117 | 44,8% (24,6;59,9) | 13 | 41 | 68,3% (39,7;84,4) |
| HPV-35 | 67 | 56 | -19,8% (<0;17,2) | 3 | 8 | 62,5% (<0;93,6) |
| HPV-52 | 346 | 374 | 8,3% (<0;21,0) | 24 | 33 | 27,6% (<0;59,1) |
| HPV-58 | 144 | 122 | -18,3% (<0;7,7) | 15 | 21 | 28,5% (<0;65,7) |
| Tipuri înrudite cu HPV-18 (specia A7) | | | | | | |
| HPV-39 | 175 | 184 | 4,8% (<0;23,1) | 4 | 16 | 74,9% (22,3;93,9) |
| HPV-45 | 24 | 90 | 73,6% (58,1;83,9) | 2 | 11 | 81,9% (17,0;98,1) |
| HPV-59 | 73 | 68 | -7,5% (<0;23,8) | 1 | 5 | 80,0% (<0;99,6) |
| HPV-68 | 165 | 169 | 2,6% (<0;21,9) | 11 | 15 | 26,8% (<0;69,6) |
| Alte tipuri | | | | | | |
| HPV-51 | 349 | 416 | 16,6% (3,6;27,9) | 21 | 46 | 54,4% (22,0;74,2) |
| HPV-56 | 226 | 215 | -5,3% (<0;13,1) | 7 | 13 | 46,1% (<0;81,8) |
| HPV-66 | 211 | 215 | 2,3% (<0;19,6) | 7 | 16 | 56,4% (<0;84,8) |
| n = număr de cazuri | | | | | | |
| <p>⁽¹⁾ ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative în luna 0 și după 6 luni pentru tipul relevant de HPV.</p> <p>Au fost calculate limitele intervalului de încredere legate de eficacitatea vaccinului. Când este inclusă valoarea zero, adică atunci când limita inferioară a Î este <0, eficacitatea nu este considerată semnificativă statistic.</p> <p>Eficacitatea împotriva CIN3 a fost demonstrată doar pentru HPV-31 și nu au existat dovezi de protecție împotriva AIS pentru oricare dintre tipurile HPV.</p> | | | | | | |

Eficacitatea clinică la femeii cu vârsta de 26 de ani și peste

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază III (HPV-015), randomizat, dublu orb care a inclus un număr total de 5777 femeii cu vârsta de 26 de ani și peste. Studiul a fost efectuat în America de Nord, America Latină, Asia Pacifică și Europa, și a permis înrolarea femeilor cu antecedente de boală/infecție HPV. A fost efectuată o analiză interimară după finalizarea de către toți subiecții a vizitei de studiu din luna 48.

Analizele principale de eficacitate au fost realizate pe cohorta ATP pentru eficacitate și pe TVC.

În tabelul următor este rezumată eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni cu HPV-16/18 (marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin).

Tabelul 7: Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni cu HPV-16/18 în ATP și TVC

| Criteriul final HPV- 16/18 | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------|----------------------------|--------------------|----------|----------------------------|
| | Cervarix | Control | Eficacitate% (ÎÎ 97,7%) | Cervarix | Control | Eficacitate% (ÎÎ 97,7%) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| IP 6L | 6/1859 | 34/1822 | 82,9% (53,8; 95,1) | 71/2767 | 132/2776 | 47% (25,4; 62,7) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n= număr de subiecți care au raport măcar un eveniment în fiecare grup
IP 6L = infecție persistentă timp de 6 luni
ÎÎ = Intervalul de Încredere
⁽¹⁾ 3 doze de vaccin, ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 și/sau HPV-18).
⁽²⁾ cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV și serologie la luna 0. Include 15% din subiecții cu antecedente de boală/infecție HPV.

Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni a fost de 79,1% (ÎÎ 97,7% [27,6; 95,9]) pentru HPV-31 și 76,9% (ÎÎ 97,7% [18,5; 95,6]) pentru HPV-45 în cadrul cohortei ATP (3 doze de vaccin, ADN-negative la luna 0 și luna 6 pentru tipul relevant de HPV).

Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni a fost de 23,2% (ÎÎ 97,7% [-23,3; 52,5]) pentru HPV-31 și 67,7% (ÎÎ 97,7% [35,9; 84,9]) pentru HPV-45 în cadrul TVC.

Imunogenitate

Răspunsul imun la Cervarix după schema de vaccinare primară

Nu a fost identificat pentru vaccinurile HPV nici un nivel minim de anticorpi asociat cu protecția împotriva CIN de grad 2 sau 3 sau împotriva infecției persistente asociate cu tipurile de HPV din vaccin.

Formarea de anticorpi împotriva HPV-16 și HPV-18 a fost măsurată utilizând tehnica ELISA directă (versiunea 2, metodologia MedImmune, modificată de către GSK) specifică pentru fiecare tip, care s-a demonstrat că se corelează cu testele de neutralizare bazate pe pseudovirion (PBNA).

Imunogenitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluată la 5465 de subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 55 de ani și la peste 800 de subiecți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani.

În studii clinice, mai mult de 99% dintre subiecții inițial seronegativi au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV cât și pentru tipul 18, la o lună după cea de a treia doză. Mediile geometrice ale titrurilor (TMG) de IgG induse de vaccin au fost mult mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție (infecție naturală). După vaccinare, atât la subiecții inițial seropozitivi cât și la cei inițial seronegativi s-au obținut titruri similare.

Persistența răspunsului imun la Cervarix

Studiul HPV-001/007 (care a inclus femei cu vârsta între 15 și 25 ani la momentul vaccinării) a evaluat răspunsul imun împotriva HPV-16 și HPV-18 până la 76 de luni după administrarea primei doze de vaccin. În studiul 023 (un subgrup al studiului 001/007), răspunsul imun a continuat să fie evaluat până la 113 luni. 92 subiecți din cadrul grupului de vaccinare au prezentat date de imunogenitate în cadrul intervalului [L107-L113] după prima doză de vaccin, cu o perioadă medie de urmărire de 8,9 ani. Dintre aceștia, 100% (95% ÎÎ: 96,1;100) au rămas seropozitivi pentru HPV-16 și HPV-18 în cadrul determinării prin tehnica ELISA.

TMG de IgG induse de vaccin atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 au atins un maxim în luna 7 și apoi au scăzut, atingând un nivel de platou din luna a 18 a.până în intervalul [L107-L113] prin tehnica ELISA, TGM atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 fiind în continuare cel puțin de 10 ori mai mari decât TGM prin tehnica ELISA, observate la femei care s-au vindecat de infecție naturală cu HPV.

În studiul 008 imunogenitatea până la luna 48 a fost similară cu cea înregistrată în studiul 001. A fost observat un profil cinetic similar pentru anticorpii neutralizanți.

Într-un alt studiu clinic (studiul 014) efectuat la femei cu vârsta între 15 și 55 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18, după cea de a treia doză (la luna 7). TMG a fost în orice caz mai mic la femeile cu vârste de peste 25 de ani. Totuși, toți subiecții au rămas seropozitivi pentru ambele tipuri pe toată perioada de urmărire (până în luna 18), menținându-se titrul de anticorpi la un ordin de mărime superior celui observat după infecția naturală.

Evidențierea răspunsului anamnestic (memorie imunitară)

În studiul 024 (un subgrup al studiului 001/007), la 65 de subiecți a fost administrată o doză de expunere la Cervarix la un interval mediu de timp de 6,8 ani după administrarea primei doze de vaccin. Un răspuns imun anamnestic la HPV-16 și HPV-18 (determinat prin ELISA) a fost observat la o săptămână și la o lună după doza de expunere. MGT la o lună după doza de expunere a depășit mediile geometrice ale titrurilor observate la o lună după schema de vaccinare primară cu 3 doze.

Coroborarea eficacității Cervarix la adolescente cu cea de la femei tinere adulte

În cadrul unei analize a datelor cumulate (HPV-029,-30 & -48), 99,7% și 100% din subiecții de sex feminin cu vârsta de 9 ani au prezentat seroconversie pentru tipul HPV 16 și tipul HPV 18, după administrarea celei de a treia doze (la luna 7), cu TGM de cel puțin 1,4 ori, respectiv 2,4 ori mai mari comparativ cu subiecții de sex feminin cu vârsta de 10-14 ani, respectiv de 15-25 ani.

În două studii clinice (HPV-012 & -013) efectuate la fete cu vârste între 10 și 14 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV, cât și pentru tipul 18, după cea de a treia doză (la luna 7), cu TGM de cel puțin 2 ori mai mari comparativ cu cele de la grupul de vârstă 15-25 ani.

În cadrul studiilor clinice (HPV-070 și HPV-048), efectuate la fete cu vârsta între 9 și 14 ani cărora le-a fost administrată schema terapeutică cu 2 doze (0, 6 luni sau 0,12 luni) și la adolescente și femei cu vârsta între 15-25 ani cărora le-a fost administrat Cervarix conform schemei terapeutice standard la 0, 1, 6 luni, toate persoanele au prezentat seroconversie pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18 la o lună după administrarea celei de-a doua doze. Răspunsul imun după administrarea a 2 doze la fetițele cu vârsta între 9 și 14 ani nu a prezentat non-inferioritate comparativ cu răspunsul obținut după administrarea a 3 doze la adolescente și femei cu vârsta între 15 și 25 ani.

Eficacitatea Cervarix se deduce pentru vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani pe baza acestor date de imunogenitate.

Imunogenitatea la femei cu vârsta de 26 de ani și peste

În cadrul studiului de fază III (HPV-015) efectuat la femei cu vârsta de 26 de ani și peste, la 42 de luni după finalizarea unei scheme complete de vaccinare (la luna 48), 100% și 99,4 % dintre femeile inițial seronegative au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și respectiv anti-HPV-18. Toate femeile inițial seropozitive au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și anti-HPV-18. Titrurile de anticorpi au înregistrat un maxim la luna 7 apoi au scăzut gradual până la luna 18 și s-au stabilizat într-o perioadă de platou până la luna 48.

Imunogenitatea la copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani

Imunogenitatea la copii și adolescenți a fost evaluată în cadrul a două studii clinice HPV-011 (N=173) și HPV-040 (N=556). Datele au evidențiat o imunogenitate comparabilă între persoanele de

sex masculin și feminin. În studiul HPV-011, toți subiecții au prezentat seroconversie pentru ambele tulpini HPV-16 și HPV-18 și valorile TMG nu au fost inferioare celor observate la persoanele de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani, în cadrul studiului HPV-012.

Stabilirea eficacității clinice împotriva leziunilor anale și cancerelor

Nu au fost efectuate studii clinice de eficacitate cu Cervarix împotriva leziunilor anale precanceroase. Totuși, studiile efectuate la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 de ani (studiul HPV-071) și la femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani (studiul HPV-010), au demonstrat un răspuns imun superior în cazul administrării Cervarix comparativ cu vaccinul comparator, pentru care eficacitatea împotriva leziunilor anale precanceroase a fost concludentă și a arătat protecție.

Imunogenitatea la femei infectate cu HIV

În cadrul studiului HPV-020 desfășurat în Africa de Sud, la 22 de subiecți neinfecțați cu HIV și la 42 de subiecți infectați cu HIV (stadiul clinic 1 conform OMS; cohorta ATP pentru imunogenitate) le-a fost administrat Cervarix. Toți subiecții au fost seropozitivi în cadrul determinării prin tehnica ELISA pentru HPV-16 și HPV-18 la o lună de la administrarea celei de-a treia doze (la luna 7) și seropozitivitatea pentru HPV-16 și HPV-18 a fost menținută până în luna 12. TGM a fost mai mic în cadrul grupului infectat cu HIV (interval de încredere 95% fără suprapunere). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Nu au fost determinați anticorpii funcționali. Nu există informații privind protecția împotriva infecției persistente sau leziunilor precanceroase în cadrul grupului femeilor infectate cu HIV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este aplicabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea, toxicitatea embriofetală și postnatală (până la finalul perioadei de alăptare).

Datele serologice sugerează existența unui proces de transfer al anticorpilor anti-HPV-16 și anti-HPV-18 prin lapte în timpul perioadei de lactație la șobolan. Totuși, nu se știe dacă anticorpii induși de vaccin sunt excretați în laptele uman.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodium (NaCl)
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider.

Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu este utilizat până la sfârșitul acestei perioade, vaccinul trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie într-un flacon monodoză (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butilic).

Mărimi de ambalaje; 1, 10 și 100 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În timpul păstrării flaconului, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect.

Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2007

Data ultimei reautorizări: 17 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă, multidoză
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

| | |
|--|---------------|
| Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |
| Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

| | |
|--|---------------|
| 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ³ | 50 micrograme |
|--|---------------|

| | |
|---|---|
| ³ adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

⁴Proteina L1 sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus care utilizează celule Hi-5Rix4446 derivate de la *Trichoplusia ni*.

Acesta este un ambalaj multidoză. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze pe ambalaj.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.
Suspensie tulbure de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cervarix este un vaccin indicat pentru utilizare începând cu vârsta de 9 ani pentru prevenția leziunilor ano-genitale precanceroase (cervicale, vulvare, vaginale și anale) și a cancerelor de col uterin și anale determinate de anumite tipuri oncogene de Papilomavirusuri umane (HPV= human papillomavirus).
Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele care susțin această indicație.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare este în funcție de vârsta subiectului.

| Vârsta la data primei injecții | Imunizare și schemă |
|--|--|
| De la vârsta de 9 ani până la 14 ani inclusiv* | Două doze, fiecare a 0,5 ml. Cea de-a doua doză administrată între 5 și 13 luni după administrarea primei doze |
| De la vârsta de 15 ani și peste | Trei doze, fiecare a 0,5 ml la 0, 1, 6 luni** |

*Dacă cea de-a doua doză de vaccin este administrată înainte de împlinirea a 5 luni de la administrarea primei doze, o a treia doză trebuie administrată întotdeauna.

**Dacă este necesară o flexibilizare a schemei de vaccinare, cea de-a doua doză poate fi administrată între 1 și 2,5 luni după administrarea primei doze și cea de-a treia doză poate fi administrată între 5 și 12 luni după administrarea primei doze.

Nu a fost stabilită necesitatea unei doze de rapel (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca subiecții cărora li se administrează o primă doză de Cervarix să completeze seria de vaccinare tot cu Cervarix (vezi pct. 4.4).

Populația pediatrică (copii cu vârsta sub 9 ani)

Utilizarea Cervarix nu este recomandată copiilor cu vârsta sub 9 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și imunogenicitatea la acest grup de vârstă.

Mod de administrare

Cervarix trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

Cervarix nu trebuie, în niciun caz, administrat intravascular sau intradermic. Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea subcutanată a Cervarix (vezi pct 4.4).

Dacă Cervarix trebuie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injecție (vezi pct 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca în cazul utilizării tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna la îndemână tratament medical adecvat și supraveghere în cazul rar de apariție a reacțiilor anafilactice după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogenic la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, ca de exemplu tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Administrarea Cervarix trebuie amânată la subiecții cu boală febrilă acută gravă. Totuși, prezența unei infecții minore, ca de exemplu o răceală, nu constituie o contraindicație pentru imunizare.

Vaccinul nu trebuie în nici un caz administrat intradermic sau intravascular.
Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea subcutanată a Cervarix.

Similar altor vaccinuri administrate intramuscular, Cervarix trebuie administrat cu precauție la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice alte tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți poate apare hemoragie după administrarea intramusculară.

Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toți pacienții vaccinați.

Cervarix protejează doar împotriva bolii determinate de tipurile HPV 16 și 18 și într-o anumită măsură împotriva bolilor provocate de anumite tipuri oncogene înrudite de HPV (vezi pct.5.1). De aceea, se va continua utilizarea măsurilor de protecție corespunzătoare împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinul este doar pentru utilizare profilactică și nu are efect asupra infecțiilor active cu HPV sau asupra bolii evidanțiate clinic. Nu s-a demonstrat că acest vaccin are efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului de col uterin sau a a neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN). De asemenea nu este indicat pentru prevenirea dezvoltării altor leziuni dovedite a fi legate de alte tipuri de HPV sau a infecțiilor existente cu tipuri prezente sau nu în compoziția vaccinului HPV (vezi pct.5.1 “Eficacitatea la femei cu dovezi ale infecției cu HPV-16 sau HPV-18 la momentul înrolării în studiu”).

Vaccinarea nu înlocuiește screening-ul periodic cervical. Deoarece nici un vaccin nu este 100% eficient și deoarece Cervarix nu oferă protecție împotriva oricărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor HPV existente, screening-ul periodic cervical are o importanță critică și trebuie făcut în acord cu recomandările locale.

Durata perioadei de protecție nu a fost pe deplin stabilită. Momentul administrării și necesitatea unei/unor doze de rapel nu au fost stabilite.

În afara unor date limitate de imunogenitate disponibile la subiecții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) asimptomatici (vezi punctul 5.1), nu există date despre utilizarea Cervarix la subiecții cu deficiențe ale sistemului imunitar, ca de exemplu pacienții care urmează tratament imunosupresor. Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun adecvat la aceste persoane.

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține posibilitatea înlocuirii Cervarix cu alte vaccinuri HPV.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluse persoanele cărora li se administraseră imunoglobuline sau produse derivate din sânge cu 3 luni înainte de prima doză de vaccin.

Utilizarea altor vaccinuri

Cervarix poate fi administrat concomitent cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomielitică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI, fără nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la fiecare dintre componentele vaccinului. Administrarea secvențială a vaccinului combinat dTpa-VPI, urmat de Cervarix o lună mai târziu, a tins să determine MGT mai scăzute ale anticorpilor anti-HPV-16 și anti-HPV-18 comparativ cu administrarea doar a Cervarix. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Cervarix poate fi administrat concomitent cu un vaccin combinat hepatitic A (inactivat) și hepatitic B (ADNr) (Twinrix) sau cu vaccinul hepatitic B (ADNr) (Engerix B).

Administrarea Cervarix în același timp cu Twinrix nu a arătat nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la antigenele HPV și hepatitic A. Mediile geometrice ale concentrațiilor de anticorpi anti-HBs au fost semnificativ mai mici în cazul administrării concomitente, dar relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută, deoarece ratele de seroprotecție rămân nemodificate. Proporția de subiecți care au prezentat anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml a fost 98,3% în cazul vaccinării concomitente și 100% în cazul vaccinării doar cu Twinrix. Rezultate similare au fost observate în cazul administrării Cervarix concomitent cu Engerix B, un procent de 97,9% dintre subiecți prezentând anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml față de 100% în cazul vaccinării doar cu Engerix B.

Dacă Cervarix trebuie să fie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie întotdeauna să fie administrate în locuri diferite de injectare.

Utilizarea împreună cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, aproximativ 60% dintre femeile la care s-a administrat Cervarix utilizau contraceptive hormonale. Nu există dovezi că utilizarea de contraceptive hormonale ar influența eficacitatea Cervarix.

Utilizarea împreună cu medicamente sistemice imunosupresive

Vezi pct. 4.4

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii specifice pentru acest vaccin la femeile gravide. Datele privind femeile gravide, colectate din cadrul registrelor de sarcină, studiilor epidemiologice și ca urmare a expunerilor involuntare din cadrul studiilor clinice, sunt insuficiente pentru a concluziona dacă vaccinarea cu Cervarix modifică riscul de a prezenta rezultate negative în cursul sarcinii, inclusiv avort spontan. Cu toate acestea, în cursul programului de dezvoltare clinică, a fost raportat un total de 10.476 cazuri de sarcină din care la 5.387 femei a fost administrat Cervarix. În total, proporția de subiecți femei gravide care au avut rezultate specifice (de exemplu, sugar normal, sugari anormali incluzând anomalii congenitale, naștere prematură și avort spontan) a fost similară între grupurile la care s-a administrat tratament.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității, sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție este de preferat evitarea utilizării Cervarix în cursul sarcinii. Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide sunt sfătuite să amâne sau să întrerupă vaccinarea până la finalizarea sarcinii.

Alăptarea

Nu au fost evaluate în studii clinice efectele la sugarii alimentați la sân, în cazul administrării de Cervarix la mamă.

Cervarix trebuie utilizat în cursul alăptării doar dacă potențialele beneficii depășesc posibilele riscuri.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 “Reacții adverse” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studiile clinice care au înrolat persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 72 de ani (dintre care 79,2% aveau vârsta cuprinsă între 10-25 ani la momentul înrolării), Cervarix a fost administrat unui număr de 16142 femei, 13811 fiind numărul de femei din grupele de control. La acești subiecți s-a urmărit apariția evenimentelor adverse grave pe toată perioada efectuării studiilor. Într-un subgrup pre-definit de subiecți (Cervarix = 8130 versus control = 5786), reacțiile adverse au fost urmărite timp de 30 de zile după fiecare injecție. În două studii clinice care au înrolat copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, 2617 copii și adolescenți au utilizat Cervarix și au fost supravegheați medical.

Cea mai frecventă reacție adversă observată după administrarea vaccinului a fost durerea la nivelul locului de injecție, care a apărut după 78% dintre doze. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară până la moderată și au fost tranzitorii.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele au fost raportate astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacții adverse |
|--|------------------------|--|
| Date raportate din studii clinice | | |
| Infecții și infestări | Mai puțin frecvente | Infecții ale căilor respiratorii superioare |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente | Cefalee |
| | Mai puțin frecvente | Amețeli |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | Simptome gastrointestinale incluzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Mâncărime/prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Mialgie |
| | Frecvente | Artralgie |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Reacții la nivelul locului de injecție incluzând durere, eritem, edem; oboseală |
| | Frecvente | Febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) |
| | Mai puțin frecvente | Alte reacții la nivelul locului de administrare ca indurație, parestezii locale |
| Date raportate după punerea pe piață | | |
| Tulburări hematologice și limfatică | Frecvență necunoscută* | Limfadenopatie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Frecvență necunoscută* | Reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice și anafilactoidice), angioedem |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvență necunoscută* | Sincopă sau răspunsuri vasovagale la injecție, uneori însoțite de mișcări tonico-clonice (vezi |

*Deoarece aceste reacții adverse sunt raportate spontan, nu este posibil să se estimeze corect frecvența acestora

În studiile clinice, un profil de siguranță similar a fost observat la subiecții cu infecții anterioare sau curente cu HPV comparativ cu subiecții cu teste negative pentru ADN HPV oncogenic sau seronegative pentru anticorpii anti HPV-16 și HPV-18.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccinuri cu Papilomavirus, codul ATC: J07BM02

Mecanism de acțiune

Cervarix este un vaccin cu adjuvant, neinfecțios, recombinant, preparat din particule asemănătoare virusului (virus-like) - (VLPs) cu grad mare de purificare, ale proteinei majore de capsidă L1 a tipurilor HPV oncogene 16 și 18. Cum VLPs nu conțin ADN viral, ele nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Studiile la animale au arătat că eficacitatea vaccinurilor VLP L1 este mediată în mare parte de inducerea unui răspuns imun umoral.

Tipurile HPV-16 și HPV-18 sunt estimate a fi responsabile pentru aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin, 90% din cancerele anale, 70% din cazurile de neoplazie vulvară și vaginală intraepitelială de grad înalt asociate cu HPV și 78% din cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt asociate cu HPV (AIN 2/3). Alte tipuri oncogene de HPV pot de asemenea determina cancer anogenital (aproximativ 30%). HPV 45, -31 și -33 sunt cele mai comune 3 tipuri de HPV neincluse în formularea vaccinului, identificate în cancerul de col uterin scuamos (12,1%) și adenocarcinom (8,5%).

Termenul de "leziuni ano-genitale precanceroase" de la pct. 4.1 corespunde termenului de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3), neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN2/3), neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN2/3) și neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3).

Studii clinice

Eficacitatea clinică la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în 2 studii clinice de fază II și III, controlate, randomizate, dublu orb care au inclus un număr total de 19778 femei cu vârsta între 15 și 25 de ani.

Studiul de fază II (studiul 001/007) a înrolat doar femei care:

- Au avut teste negative pentru ADN-ul de HPV oncogeni de tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 în probele cervicale,
- Au fost seronegative pentru anticorpi anti HPV-16 și HPV-18 și

- Au prezentat citologie normală
Criteriul principal final de evaluare a eficacității a constat în incidența infecției cu HPV-16 și/sau HPV-18. Drept criteriu final suplimentar de eficacitate a fost evaluată infecția persistentă 12 luni.

Studiul de fază III (studiul 008) a înrolat femei fără screening anterior pentru prezența infecției HPV, adică fără a se ține seama de citologia din momentul înrolării și nici de statutul HPV serologic și ADN.

Criteriul principal final de evaluare a eficacității a constat în rezultatele CIN2+ asociate cu HPV-16 și/sau HPV-18 (HPV-16/18). Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2 sau 3 (CIN 2/3) și adenocarcinomul cervical in situ (AIS) au fost utilizate în studiile clinice ca markeri surogat pentru cancerul de col uterin. Criteriul secundar final de evaluare a inclus infecția persistentă 6 și 12 luni.

De asemenea, infecția persistentă cu durată de cel puțin 6 luni a fost demonstrată ca fiind un marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin.

Eficacitatea profilactică împotriva infecției cu HPV-16/18 la populația naivă la tipurile oncogene de HPV

În studiul 001 au fost vaccinate femei (N=1.113) și evaluată eficacitatea până în luna 27. Un subgrup de femei (N=776) vaccinate în studiul 001 a fost urmărit în studiul 007 până la 6,4 ani (aproximativ 77 luni) după prima doză (perioadă medie de urmărire 5,9 ani). Au existat cinci cazuri de infecție HPV-16/18 persistentă 12 luni (4 HPV-16, 1 HPV-18) în grupul de control și un caz HPV-16 în grupul vaccinat din studiul 001. În studiul 007, eficacitatea Cervarix împotriva infecției HPV-16/18 persistentă 12 luni a fost de 100% (ÎI 95%: 80,5; 100). Au existat șaisprezece cazuri de infecție persistentă HPV-16 și cinci cazuri de infecție persistentă HPV-18, toate în grupul de control.

În studiul HPV-023, subiecții din cadrul cohortei braziliene (N=437) incluși în studiul 001/007 au fost urmăriți pe o perioadă medie de 8,9 ani (deviație standard de 0,4 ani) după administrarea primei doze. La finalizarea studiului nu au existat cazuri de infecție sau de leziuni histopatologice asociate cu HPV-16 sau HPV-18 în cadrul grupului vaccinat din studiul HPV-023. În cadrul grupului la care s-a administrat placebo s-au înregistrat 4 cazuri de infecție persistentă cu durată de 6 luni și 1 caz de infecție persistentă cu durată de 12 luni. Studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferența între grupul vaccinat și grupul la care s-a administrat placebo în ceea ce privește aceste criterii finale de evaluare.

Eficacitatea profilactică împotriva HPV-16/18 la populația naivă la HPV-16 și/sau HPV-18

În studiul HPV-008, analiza primară de eficacitate a fost realizată pe cohorta conformă protocolului (According to Protocol - ATP: cohorta incluzând femei cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipurile de HPV luate în considerare în analiză). Această cohortă a inclus femei cu citologie normală sau de grad redus la înrolarea în studiu și a exclus doar femeile cu citologie de grad înalt (0,5% din populația totală). Numărarea cazurilor din cohorta ATP a început în ziua 1 după administrarea celei de-a treia doză de vaccin.

În total, 74% dintre femeile înrolate au fost naive atât la HPV-16 cât și la HPV-18 (adică ADN-negative și seronegative la înrolarea în studiu).

Au fost realizate două analize ale studiului HPV-008: o analiză la declanșarea unui eveniment realizată cel puțin o dată la 36 de cazuri CIN2+ asociate cu HPV-16/18, obținute în cadrul cohortei ATP și o altă analiză la finalul studiului.

În Tabelul 1 este prezentată eficacitatea vaccinului împotriva CIN2+ la finalul studiului. Într-o analiză suplimentară, a fost evaluată eficacitatea Cervarix împotriva CIN3+ asociată cu HPV-16/18.

Tabelul 1: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 (cohorta ATP)

| Criteriul final HPV-16/18 | Cohorta ATP ⁽¹⁾ | | |
|---------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Control (N = 7305) | Eficacitate % (ÎÎ 95%) |
| | n ⁽²⁾ | N | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7;98,4) |
| CIN3 + | 2 | 24 | 91,7% (66,6;99,1) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri
⁽¹⁾ ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18)
⁽²⁾ incluzând 4 cazuri de CIN2+ sau AIS și 2 cazuri de CIN3+ în care a fost identificat în leziune alt tip de HPV oncogenic, concomitent cu HPV-16 sau HPV-18. Aceste cazuri sunt excluse în analiza de cauzalitate a tipului de HPV (vezi sub tabel).
⁽³⁾ perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea a fost de 92,9% (96,1% ÎÎ:79,9;98,3) împotriva CIN2+ și de 80% (96,1% ÎÎ: 0,3;98,1) împotriva CIN3+. În plus, a fost demonstrată eficacitatea semnificativă statistic a vaccinului împotriva CIN2+, asociat individual cu HPV-16 și HPV-18.

Investigațiile ulterioare ale cazurilor cu tipuri multiple de HPV au luat în considerare tipurile de HPV detectate prin Reacția de polimerizare în lanț (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) în cel puțin una din două probe citologice precedente, în plus față de tipurile detectate în leziune, pentru a diferenția tipul (tipurile) de HPV responsabile cel mai probabil de leziune (desemnarea tipului de HPV). Analiza ulterioară pentru parametri nespecificați apriori a exclus cazurile (din grupul vaccinat și din grupul de control) care nu au fost considerate a fi asociate cauzal cu infecțiile HPV-16 sau HPV-18 dobândite în cursul studiului.

Conform analizei ulterioare de cauzalitate a tipului de HPV pentru parametri nespecificați apriori, a existat 1 caz de CIN2+ în grupul persoanelor vaccinate comparativ cu 92 de cazuri în grupul de control (Eficacitate 98,9% (95% ÎÎ: 93,8;100)) și niciun caz de CIN3+ în grupul persoanelor vaccinate comparativ cu 22 de cazuri în grupul de control (Eficacitate 100% (ÎÎ 95%: 81,8;100)) la finalul analizei de studiu.

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea vaccinului împotriva CIN1 asociată cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 94,1% (ÎÎ 96,1%: 83,4;98,5). Eficacitatea vaccinului împotriva CIN1+ asociat cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 91,7% (ÎÎ 96,1%: 82,4;96,7). Pentru analiza realizată la finalul studiului, eficacitatea vaccinului împotriva CIN1 asociat cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 92,8% (95% ÎÎ: 87,1;96,4).

La finalul analizei de studiu, au fost evidențiate 2 cazuri de VIN2+ sau VaIN2+ în cadrul grupului persoanelor vaccinate și 7 cazuri în grupul de control în cohorta ATP asociate cu HPV-16 sau HPV-18. Studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferența între grupul vaccinat și grupul la care s-a administrat placebo în ceea ce privește aceste criterii finale de evaluare.

Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice (infecția persistentă 6 luni și 12 luni) asociate cu HPV-16/18 observată în cohorta ATP la finalul studiului este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice asociate cu HPV-16/18 (cohorta ATP)

| Criteriul final HPV-16/18 | Cohorta ATP ⁽¹⁾ | | |
|---|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Control (N = 7305) | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infecția persistentă 6 luni | 35/7182 | 588/7137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| Infecția persistentă 12 luni | 26/7082 | 354/7038 | 92,9% (89,4;95,4) |
| N = număr de subiecți incluși în fiecare grup n = număr de cazuri (1) ATP: include femeile cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18) (2) Perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze | | | |

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea rezultatelor a fost de 94,3% (96,1% ÎI:91,5;96,3) împotriva infecției persistente 6 luni și de 91,4% (96,1% ÎI: 89,4;95,4) împotriva infecției persistente 12 luni.

Eficacitatea împotriva HPV-16/18 la femeile cu infecție determinată de HPV-16 sau HPV-18 la momentul înrolării în studiu

Nu a existat nicio dovadă de protecție față de boala determinată de tipurile HPV pentru care subiecții au fost ADN HPV pozitiv la înrolarea în studiu. Totuși, persoanele deja infectate înainte de vaccinare (ADN HPV pozitive) cu unul din tipurile HPV prezente în vaccin au fost protejate față de manifestările clinice ale bolii determinate de celălalt tip de HPV prezent în vaccin.

Eficacitatea împotriva tipurilor de HPV 16 și 18 la femei, indiferent de prezența unei infecții actuale sau anterioare cu HPV-16/18

Cohorta totală a persoanelor vaccinate (TVC) a inclus toți subiecții la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. Această cohortă a inclus femeile cu sau fără infecție prezentă și/sau anterioară cu HPV. Numărarea cazurilor în TVC a început în ziua 1 după administrarea primei doze.

Eficacitățile estimate sunt reduse în TVC, pentru că această cohortă include femeile cu infecții/leziuni pre-existente, care nu se așteaptă să fie influențate de Cervarix.

TVC ar putea aproxima populația generală de femei, din grupa de vârstă 15-25 de ani.

Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 observată în TVC la finalul studiului este prezentată în Tabelul 3.

Tabelul 3: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 (TVC)

| Criteriul final HPV-16/18 | TVC ⁽¹⁾ | | |
|---------------------------|---|--------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8694) | Control (N = 8708) | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6;69,5) |
| CIN3+ | 51 | 94 | 45,7% (22,9;62,2) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. Această cohortă include femei cu infecții/leziuni pre-existente

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1

Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice (infecția persistentă 6 luni și 12 luni) asociate cu HPV-16/18 observată în TVC la finalul studiului este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice asociate cu HPV-16/18 (TVC)

| Criteriul final HPV-16/18 | TVC ⁽¹⁾ | | |
|------------------------------|---|-----------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix | Control | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infecția persistentă 6 luni | 504/8863 | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8) |
| Infecția persistentă 12 luni | 335/8648 | 767/8671 | 57,5% (51,7;62,8) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu.

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1

Impactul global al vaccinului asupra afecțiunilor cervicale determinate de HPV

În studiul HPV-008, incidența leziunilor cervicale de grad înalt a fost comparată între placebo și grupul persoanelor vaccinate, indiferent de tipul de ADN HPV prezent în leziune. În cohortele TVC și TVC naive, a fost demonstrată eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt la finalul studiului (Tabelul 5).

TVC naivă este un subgrup al TVC care include femei cu citologie normală și care la momentul înrolării în studiu erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu.

Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt, indiferent de tipul de ADN HPV prezent în leziune

| | Analiza la finalul studiului ⁽³⁾ | | | | Eficacitate % (ÎI 95%) |
|--|---|--------|---------|--------|------------------------|
| | Cervarix | | Control | | |
| | N | Cazuri | N | Cazuri | |
| CIN2+ | | | | | |
| TVC-naivă ⁽¹⁾ | 5466 | 61 | 5452 | 172 | 64,9% (52,7;74,2) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 287 | 8708 | 428 | 33,1% (22,2;42,6) |
| CIN3+ | | | | | |
| TVC-naivă ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2% (78,9;98,7) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6% (28,8;58,7) |
| N = număr de subiecți incluși în fiecare grup ⁽¹⁾ TVC-naivă: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin) cu citologie normală și care, la momentul înrolării în studiu, erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu. ⁽²⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. ⁽³⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1. | | | | | |

În cadrul analizei la finalul studiului, Cervarix a redus procedurile terapeutice cervicale definitive (procedura de excizie cu ansă electrică [LEEP], conizația și procedurile laser) cu 70,2% (ÎI 95%: 57,8;79,3) în TVC-naivă și cu 33,2% (ÎI 95%: 20,8;43,7) în TVC.

Eficacitatea protecției încrucișate

Eficacitatea Cervarix împotriva criteriilor finale histopatologice și virologice (infecție persistentă) a fost evaluată în studiul HPV-008 pentru 12 tipuri oncogenice de HPV neincluse în vaccin. În studiu nu s-a determinat apriori puterea statistică pentru demonstrarea eficacității împotriva bolii determinate de tipul HPV individual. Analiza împotriva criteriului final principal a fost influențată de prezența co-infecțiilor multiple la nivelul leziunilor CIN2+. Spre deosebire de criteriile finale histopatologice, criteriile finale virologice sunt mai puțin influențate de prezența infecțiilor multiple. HPV-31, 33 și 45 au demonstrat protecție încrucișată consistentă pentru criteriile finale CIN2+ și infecție persistentă 6 luni în toate cohortele de studiu..

Eficacitatea vaccinului la finalul studiului împotriva infecției persistente 6 luni și CIN2+ asociat cu tipuri de HPV individuale, oncogenice, neincluse în vaccin este prezentată în Tabelul 6 (cohorta ATP).

Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului pentru tipurile de HPV oncogenice, neincluse în vaccin

| ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|---|-----------------------------|---------|-------------------------|----------|---------|-------------------------|
| Tipul HPV | Infecție persistentă 6 luni | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Control | Eficacitate% (Î 95%) | Cervarix | Control | Eficacitate% (Î 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipuri înrudite cu HPV-16 (specia A9) | | | | | | |
| HPV-31 | 58 | 247 | 76,8% (69,0;82,9) | 5 | 40 | 87,5% (68,3;96,1) |
| HPV-33 | 65 | 117 | 44,8% (24,6;59,9) | 13 | 41 | 68,3% (39,7;84,4) |
| HPV-35 | 67 | 56 | -19,8% (<0;17,2) | 3 | 8 | 62,5% (<0;93,6) |
| HPV-52 | 346 | 374 | 8,3% (<0;21,0) | 24 | 33 | 27,6% (<0;59,1) |
| HPV-58 | 144 | 122 | -18,3% (<0;7,7) | 15 | 21 | 28,5% (<0;65,7) |
| Tipuri înrudite cu HPV-18 (specia A7) | | | | | | |
| HPV-39 | 175 | 184 | 4,8% (<0;23,1) | 4 | 16 | 74,9% (22,3;93,9) |
| HPV-45 | 24 | 90 | 73,6% (58,1;83,9) | 2 | 11 | 81,9% (17,0;98,1) |
| HPV-59 | 73 | 68 | -7,5% (<0;23,8) | 1 | 5 | 80,0% (<0;99,6) |
| HPV-68 | 165 | 169 | 2,6% (<0;21,9) | 11 | 15 | 26,8% (<0;69,6) |
| Alte tipuri | | | | | | |
| HPV-51 | 349 | 416 | 16,6% (3,6;27,9) | 21 | 46 | 54,4% (22,0;74,2) |
| HPV-56 | 226 | 215 | -5,3% (<0;13,1) | 7 | 13 | 46,1% (<0;81,8) |
| HPV-66 | 211 | 215 | 2,3% (<0;19,6) | 7 | 16 | 56,4% (<0;84,8) |
| n = număr de cazuri | | | | | | |
| ⁽¹⁾ ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative în luna 0 și după 6 luni pentru tipul relevant de HPV. | | | | | | |
| Au fost calculate limitele intervalului de încredere legate de eficacitatea vaccinului. Când este inclusă valoarea zero, adică atunci când limita inferioară a Î este <0, eficacitatea nu este considerată semnificativă statistic. | | | | | | |
| Eficacitatea împotriva CIN3 a fost demonstrată doar pentru HPV-31 și nu au existat dovezi de protecție împotriva AIS pentru oricare dintre tipurile HPV. | | | | | | |

Eficacitatea clinică la femeii cu vârsta de 26 de ani și peste

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază III (HPV-015), randomizat, dublu orb care a inclus un număr total de 5777 femeii cu vârsta de 26 de ani și peste. Studiul a fost efectuat în America de Nord, America Latină, Asia Pacifică și Europa, și a permis înrolarea femeilor cu antecedente de boală/infecție HPV. A fost efectuată o analiză interimară după finalizarea de către toți subiecții a vizitei de studiu din luna 48.

Analizele principale de eficacitate au fost realizate pe cohorta ATP pentru eficacitate și pe TVC.

În tabelul următor este rezumată eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni cu HPV-16/18 (marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin).

Tabelul 7: Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni cu HPV-16/18 în ATP și TVC

| Criteriul final HPV-16/18 | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|---------------------------|--------------------|---------|-------------------------|--------------------|----------|-------------------------|
| | Cervarix | Control | Eficacitate% (ÎÎ 97,7%) | Cervarix | Control | Eficacitate% (ÎÎ 97,7%) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| IP 6L | 6/1859 | 34/1822 | 82,9% (53,8; 95,1) | 71/2767 | 132/2776 | 47% (25,4; 62,7) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n= număr de subiecți care au raport măcar un eveniment în fiecare grup
IP 6L = infecție persistentă timp de 6 luni
ÎÎ = Intervalul de Încredere

⁽¹⁾ 3 doze de vaccin, ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 și/sau HPV-18).
⁽²⁾ cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV și serologie la luna 0. Include 15% din subiecții cu antecedente de boală/infecție HPV.

Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni a fost de 79,1% (ÎÎ 97,7% [27,6; 95,9]) pentru HPV-31 și 76,9% (ÎÎ 97,7% [18,5; 95,6]) pentru HPV-45 în cadrul cohortei ATP (3 doze de vaccin, ADN-negative la luna 0 și luna 6 pentru tipul relevant de HPV).

Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni a fost de 23,2% (ÎÎ 97,7% [-23,3; 52,5]) pentru HPV-31 și 67,7% (ÎÎ 97,7% [35,9; 84,9]) pentru HPV-45 în cadrul TVC.

Imunogenitate

Răspunsul imun la Cervarix după schema de vaccinare primară

Nu a fost identificat pentru vaccinurile HPV nici un nivel minim de anticorpi asociat cu protecția împotriva CIN de grad 2 sau 3 sau împotriva infecției persistente asociate cu tipurile de HPV din vaccin.

Formarea de anticorpi împotriva HPV-16 și HPV-18 a fost măsurată utilizând tehnica ELISA directă (versiunea 2, metodologia MedImmune, modificată de către GSK) specifică pentru fiecare tip, care s-a demonstrat că se corelează cu testele de neutralizare bazate pe pseudovirion (PBNA).

Imunogenitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluată la 5465 de subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 55 de ani și la peste 800 subiecți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani.

În studii clinice, mai mult de 99% dintre subiecții inițial seronegativi au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV cât și pentru tipul 18, la o lună după cea de a treia doză. Mediile geometrice ale titrurilor (TMG) de IgG induse de vaccin au fost mult mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție (infecție naturală). După vaccinare, atât la subiecții inițial seropozitivi cât și la cei inițial seronegativi s-au obținut titruri similare.

Persistența răspunsului imun la Cervarix

Studiul HPV-001/007 (care a inclus femei cu vârsta între 15 și 25 ani la momentul vaccinării) a evaluat răspunsul imun împotriva HPV-16 și HPV-18 până la 76 de luni după administrarea primei doze de vaccin. În studiul 023 (un subgrup al studiului 001/007), răspunsul imun a continuat să fie evaluat până la 113 luni. 92 subiecți din cadrul grupului de vaccinare au prezentat date de imunogenitate în cadrul intervalului [L107-L113] după prima doză de vaccin, cu o perioadă medie de urmărire de 8,9 ani. Dintre aceștia, 100% (95% ÎÎ: 96,1;100) au rămas seropozitivi pentru HPV-16 și HPV-18 în cadrul determinării prin tehnica ELISA.

TMG de IgG induse de vaccin atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 au atins un maxim în luna 7 și apoi au scăzut, atingând un nivel de platou din luna a 18 a până în intervalul [L107-L113] prin tehnica ELISA, TGM atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 fiind în continuare de cel puțin de 10 ori mai mari decât TGM prin tehnica ELISA, observate la femei care s-au vindecat de infecție naturală cu HPV.

În studiul 008 imunogenitatea până la luna 48 a fost similară cu cea înregistrată în studiul 001. A fost observat un profil cinetic similar pentru anticorpii neutralizanți.

Într-un alt studiu clinic (studiul 014) efectuat la femei cu vârsta între 15 și 55 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18, după cea de a treia doză (la luna 7). TMG a fost în orice caz mai mic la femeile cu vârste de peste 25 de ani. Totuși, toți subiecții au rămas seropozitivi pentru ambele tipuri pe toată perioada de urmărire (până în luna 18), menținându-se titrul de anticorpi la un ordin de mărime superior celui observat după infecția naturală.

Evidențierea răspunsului anamnestic (memorie imunitară)

În studiul 024 (un subgrup al studiului 001/007), la 65 de subiecți a fost administrată o doză de expunere la Cervarix la un interval mediu de timp de 6,8 ani după administrarea primei doze de vaccin. Un răspuns imun anamnestic la HPV-16 și HPV-18 (determinat prin ELISA) a fost observat la o săptămână și la o lună după doza de expunere. MGT la o lună după doza de expunere a depășit mediile geometrice ale titrurilor observate la o lună după schema de vaccinare primară cu 3 doze.

Coroborarea eficacității Cervarix la adolescente cu cea de la femei tinere adulte

În cadrul unei analize a datelor cumulate (HPV-029,-30 & -48), 99,7% și 100% din subiecții de sex feminin cu vârsta de 9 ani au prezentat seroconversie pentru tipul HPV 16, respectiv tipul HPV 18, după administrarea celei de a treia doze (la luna 7), cu TGM de cel puțin 1,4 ori, respectiv 2,4 ori mai mari comparativ cu subiecții de sex feminin cu vârsta de 10-14 ani, respectiv de 15-25 ani.

În două studii clinice (HPV-012 & -013) efectuate la fetițe cu vârste între 10 și 14 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV, cât și pentru tipul 18, după cea de a treia doză (la luna 7), cu TGM de cel puțin 2 ori mai mari comparativ cu cele de la grupul de vârstă 15-25 ani.

În cadrul studiilor clinice (HPV-070 și HPV-048), efectuate la fetițe cu vârsta între 9 și 14 ani cărora le-a fost administrată schema terapeutică cu 2 doze (0, 6 luni sau 0,12 luni) și la adolescente și femei cu vârsta între 15-25 ani cărora le-a fost administrat Cervarix conform schemei terapeutice standard la 0, 1, 6 luni, toate persoanele au prezentat seroconversie pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18 la o lună după administrarea celei de-a doua doze. Răspunsul imun după administrarea a 2 doze la fetițele cu vârsta între 9 și 14 ani nu a prezentat non-inferioritate comparativ cu răspunsul obținut după administrarea a 3 doze la adolescente și femei cu vârsta între 15 și 25 ani.

Eficacitatea Cervarix se deduce pentru vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani pe baza acestor date de imunogenitate.

Imunogenitatea la femei cu vârsta de 26 de ani și peste

În cadrul studiului de fază III (HPV-015) efectuat la femei cu vârsta de 26 de ani și peste, la 42 de luni după finalizarea unei scheme complete de vaccinare (la luna 48), 100% și 99,4 % dintre femeile inițial seronegative au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și respectiv anti-HPV-18. Toate femeile inițial seropozitive au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și anti-HPV-18. Titrurile de anticorpi au înregistrat un maxim la luna 7 apoi au scăzut gradual până la luna 18 și s-au stabilizat într-o perioadă de platou până la luna 48.

Imunogenitatea la copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani

Imunogenitatea la copii și adolescenți a fost evaluată în cadrul a două studii clinice HPV-011 (N=173) și HPV-040 (N=556). Datele au evidențiat o imunogenitate comparabilă între persoanele de

sex masculin și feminin. În studiul HPV-011, toți subiecții au prezentat seroconversie pentru ambele tulpini HPV-16 și HPV-18 și valorile TMG nu au fost inferioare celor observate la persoanele de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani, în cadrul studiului HPV-012.

Stabilirea eficacității clinice împotriva leziunilor anale și cancerelor

Nu au fost efectuate studii clinice de eficacitate cu Cervarix împotriva leziunilor anale precanceroase. Totuși, studiile efectuate la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 de ani (studiul HPV-071) și la femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani (studiul HPV-010), au demonstrat un răspuns imun superior în cazul administrării Cervarix comparativ cu vaccinul comparator, pentru care eficacitatea împotriva leziunilor anale precanceroase a fost concludentă și a arătat protecție.

Imunogenitatea la femei infectate cu HIV

În cadrul studiului HPV-020 desfășurat în Africa de Sud, la 22 de subiecți neinfecțați cu HIV și la 42 de subiecți infectați cu HIV (stadiul clinic 1 conform OMS; cohorta ATP pentru imunogenitate) le-a fost administrat Cervarix. Toți subiecții au fost seropozitivi în cadrul determinării prin tehnica ELISA pentru HPV-16 și HPV-18 la o lună de la administrarea celei de-a treia doze (la luna 7) și seropozitivitatea pentru HPV-16 și HPV-18 a fost menținută până în luna 12. TGM a fost mai mic în cadrul grupului infectat cu HIV (interval de încredere 95% fără suprapunere). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Nu au fost determinați anticorpii funcționali. Nu există informații privind protecția împotriva infecției persistente sau leziunilor precanceroase în cadrul grupului femeilor infectate cu HIV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este aplicabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea, toxicitatea embriofetală și postnatală (până la finalul perioadei de alăptare).

Datele serologice sugerează existența unui proces de transfer al anticorpilor anti-HPV-16 și anti-HPV-18 prin lapte în timpul perioadei de lactație la șobolan. Totuși, nu se știe dacă anticorpii induși de vaccin sunt excretați în laptele uman.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodium (NaCl)
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider.

Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu este utilizat până la sfârșitul acestei perioade, vaccinul trebuie aruncat.

După prima deschidere, se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este folosit imediat, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2°C – 8°C). Vaccinul trebuie aruncat dacă nu este folosit timp de 6 ore de la deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml suspensie într-un flacon cu două doze (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butilic).

Mărimi de ambalaje: 1, 10 și 100 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În timpul păstrării flaconului, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect.

Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Când se utilizează flaconul multidoză, fiecare 0,5 ml trebuie extrași folosind un ac și o seringă sterile; trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contaminarea conținutului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: 20 septembrie 2007

Data ultimei reautorizări: 17 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

| | |
|--|---------------|
| Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |
| Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

| | |
|--|---------------|
| 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ³ | 50 micrograme |
|--|---------------|

| | |
|---|---|
| ³ adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

⁴Proteina L1 sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus care utilizează celule Hi-5Rix4446 derivate de la *Trichoplusia ni*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.
Suspensie turbidă de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cervarix este un vaccin indicat pentru utilizare începând cu vârsta de 9 ani pentru prevenția leziunilor ano-genitale precanceroase (cervicale, vulvare, vaginale și anale) și a cancerelor de col uterin și anale determinate de anumite tipuri oncogene de Papilomavirusuri umane (HPV= human papillomavirus).
Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele care susțin această indicație.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare este în funcție de vârsta subiectului.

| Vârsta la data primei injecții | Imunizare și schemă |
|--|--|
| De la vârsta de 9 ani până la 14 ani inclusiv* | Două doze, fiecare a 0,5 ml. Cea de-a doua doză administrată între 5 și 13 luni după administrarea primei doze |
| De la vârsta de 15 ani și peste | Trei doze, fiecare a 0,5 ml la 0, 1, 6 luni** |

*Dacă cea de-a doua doză de vaccin este administrată înainte de împlinirea a 5 luni de la administrarea primei doze, o a treia doză trebuie administrată întotdeauna.

**Dacă este necesară o flexibilizare a schemei de vaccinare, cea de-a doua doză poate fi administrată între 1 și 2,5 luni după administrarea primei doze și cea de-a treia doză poate fi administrată între 5 și 12 luni după administrarea primei doze.

Nu a fost stabilită necesitatea unei doze de rapel (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca subiecții cărora li se administrează o primă doză de Cervarix să completeze seria de vaccinare de 3 doze tot cu Cervarix (vezi pct. 4.4).

Populația pediatrică (copii cu vârsta sub 9 ani)

Utilizarea Cervarix nu este recomandată copiilor cu vârsta sub 9 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și imunogenicitatea la acest grup de vârstă.

Mod de administrare

Cervarix trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

Cervarix nu trebuie, în niciun caz, administrat intravascular sau intradermic. Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea subcutanată a Cervarix (vezi pct 4.4).

Dacă Cervarix trebuie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injecție (vezi pct 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca în cazul utilizării tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna la îndemână tratament medical adecvat și supraveghere în cazul rar de apariție a reacțiilor anafilactice după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogenic la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, ca de exemplu tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Administrarea Cervarix trebuie amânată la subiecții cu boală febrilă acută gravă. Totuși, prezența unei infecții minore, ca de exemplu o răceală, nu constituie o contraindicație pentru imunizare.

Vaccinul nu trebuie în nici un caz administrat intradermic sau intravascular.
Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea subcutanată a Cervarix.

Similar altor vaccinuri administrate intramuscular, Cervarix trebuie administrat cu precauție la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice alte tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți poate apare hemoragie după administrarea intramusculară.

Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toți pacienții vaccinați.

Cervarix protejează doar împotriva bolii determinate de tipurile HPV 16 și 18 și într-o anumită măsură împotriva bolilor provocate de anumite tipuri oncogene înrudite de HPV (vezi pct.5.1). De aceea, se va continua utilizarea măsurilor de protecție corespunzătoare împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinul este doar pentru utilizare profilactică și nu are efect asupra infecțiilor active cu HPV sau asupra bolii evidentiate clinic. Nu s-a demonstrat că acest vaccin are efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului de col uterin sau a neoplaziei cervicale intraepiteliiale (CIN). De asemenea nu este indicat pentru prevenirea dezvoltării altor leziuni dovedite a fi legate de alte tipuri de HPV sau a infecțiilor existente cu tipuri prezente sau nu în compoziția vaccinului HPV (vezi pct.5.1 “Eficacitatea la femei cu dovezi ale infecției cu HPV-16 sau HPV-18 la momentul înrolării în studiu”).

Vaccinarea nu înlocuiește screening-ul periodic cervical. Deoarece nici un vaccin nu este 100% eficient și deoarece Cervarix nu oferă protecție împotriva oricărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor HPV existente, screening-ul periodic cervical are o importanță critică și trebuie făcut în acord cu recomandările locale.

Durata perioadei de protecție nu a fost pe deplin stabilită. Momentul administrării și necesitatea unei/unor doze de rapel nu au fost stabilite.

În afara unor date limitate de imunogenitate disponibile la subiecții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) asimptomatici (vezi punctul 5.1), nu există date despre utilizarea Cervarix la subiecții cu deficiențe ale sistemului imunitar, ca de exemplu pacienții care urmează tratament imunosupresor. Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun adecvat la aceste persoane.

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține posibilitatea înlocuirii Cervarix cu alte vaccinuri HPV.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluse persoanele cărora li se administraseră imunoglobuline sau produse derivate din sânge cu 3 luni înainte de prima doză de vaccin.

Utilizarea altor vaccinuri

Cervarix poate fi administrat concomitent cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomielitică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI, fără nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la fiecare dintre componentele vaccinului. Administrarea secvențială a vaccinului combinat dTpa-VPI, urmat de Cervarix o lună mai târziu, a tins să determine MGT mai scăzute ale anticorpilor anti-HPV-16 și anti-HPV-18 comparativ cu administrarea doar a Cervarix. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Cervarix poate fi administrat concomitent cu un vaccin combinat hepatitic A (inactivat) și hepatitic B (ADNr) (Twinrix) sau cu vaccinul hepatitic B (ADNr) (Engerix B).

Administrarea Cervarix în același timp cu Twinrix nu a arătat nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la antigenele HPV și hepatitic A. Mediile geometrice ale concentrațiilor de anticorpi anti-HBs au fost semnificativ mai mici în cazul administrării concomitente, dar relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută, deoarece ratele de seroprotecție rămân nemodificate. Proporția de subiecți care au prezentat anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml a fost 98,3% în cazul vaccinării concomitente și 100% în cazul vaccinării doar cu Twinrix. Rezultate similare au fost observate în cazul administrării Cervarix concomitent cu Engerix B, un procent de 97,9% dintre subiecți prezentând anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml față de 100% în cazul vaccinării doar cu Engerix B.

Dacă Cervarix trebuie să fie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie întotdeauna să fie administrate în locuri diferite de injectare.

Utilizarea împreună cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, aproximativ 60% dintre femeile la care s-a administrat Cervarix utilizau contraceptive hormonale. Nu există dovezi că utilizarea de contraceptive hormonale ar influența eficacitatea Cervarix.

Utilizarea împreună cu medicamente sistemice imunosupresive

Vezi pct. 4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii specifice pentru acest vaccin la femeile gravide. Datele privind femeile gravide, colectate din cadrul registrelor de sarcină, studiilor epidemiologice și ca urmare a expunerilor involuntare din cadrul studiilor clinice, sunt insuficiente pentru a concluziona dacă vaccinarea cu Cervarix modifică riscul de a prezenta rezultate negative în cursul sarcinii, inclusiv avort spontan. Cu toate acestea, în cursul programului de dezvoltare clinică, a fost raportat un total de 3.993 cazuri de sarcină din care la 2009 femei a fost administrat Cervarix. În total, proporția de subiecți femei gravide care au avut rezultate specifice (de exemplu, sugar normal, sugari anormali incluzând anomalii congenitale, naștere prematură și avort spontan) a fost similară între grupurile la care s-a administrat tratament.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității, sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție este de preferat evitarea utilizării Cervarix în cursul sarcinii. Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide sunt sfătuite să amâne sau să întrerupă vaccinarea până la finalizarea sarcinii.

Alăptarea

Nu au fost evaluate în studii clinice efectele la sugarii alimentați la sân, în cazul administrării de Cervarix la mamă.

Cervarix trebuie utilizat în cursul alăptării doar dacă potențialele beneficii depășesc posibilele riscuri.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 “Reacții adverse” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studiile clinice care au înrolat persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 72 de ani (dintre care 79,2% aveau vârsta cuprinsă între 10-25 ani la momentul înrolării), Cervarix a fost administrat unui număr de 16142 femei, 13811 fiind numărul de femei din grupele de control. La acești subiecți s-a urmărit apariția evenimentelor adverse grave pe toată perioada efectuării studiilor. Într-un subgrup pre-definit de subiecți (Cervarix = 8130 versus control = 5786), reacțiile adverse au fost urmărite timp de 30 de zile după fiecare injecție. În două studii clinice care au înrolat copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, 2617 copii și adolescenți au utilizat Cervarix și au fost supravegheați medical.

Cea mai frecventă reacție adversă observată după administrarea vaccinului a fost durerea la nivelul locului de injecție, care a apărut după 78% dintre doze. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară până la moderată și au fost tranzitorii.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele au fost raportate astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacții adverse |
|--|------------------------|--|
| Date raportate din studii clinice | | |
| Infecții și infestări | Mai puțin frecvente | Infecții ale căilor respiratorii superioare |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente | Cefalee |
| | Mai puțin frecvente | Amețeli |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | Simptome gastrointestinale incluzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Mâncărime/prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Mialgie |
| | Frecvente | Artralgie |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Reacții la nivelul locului de injecție incluzând durere, eritem, edem; oboseală |
| | Frecvente | Febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) |
| | Mai puțin frecvente | Alte reacții la nivelul locului de administrare ca indurație, parestezii locale |
| Date raportate după punerea pe piață | | |
| Tulburări hematologice și limfactice | Frecvență necunoscută* | Limfadenopatie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Frecvență necunoscută* | Reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice și anafilactoidice), angioedem |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvență necunoscută* | Sincopă sau răspunsuri vasovagale la injecție, uneori însoțite de mișcări tonico-clonice (vezi |

| | |
|--|------------|
| | pct. 4.4). |
|--|------------|

* Deoarece aceste reacții adverse sunt raportate spontan, nu este posibil să se estimeze corect frecvența acestora

În studiile clinice, un profil de siguranță similar a fost observat la subiecții cu infecții anterioare sau curente cu HPV comparativ cu subiecții cu teste negative pentru ADN HPV oncogenic sau seronegative pentru anticorpii anti HPV-16 și HPV-18.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccinuri cu Papilomavirus, Codul ATC: J07BM02

Mecanism de acțiune

Cervarix este un vaccin cu adjuvant, neinfectios, recombinant, preparat din particule asemănătoare virusului (virus-like) - (VLPs) cu grad mare de purificare, ale proteinei majore de capsidă L1 a tipurilor HPV oncogene 16 și 18. Cum VLPs nu conțin ADN viral, ele nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Studiile la animale au arătat că eficacitatea vaccinurilor VLP L1 este mediată în mare parte de inducerea unui răspuns imun umoral.

Tipurile HPV-16 și HPV-18 sunt estimate a fi responsabile pentru aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin, 90% din cazurile de cancer anal, 70% din cazurile de neoplazie vulvară și vaginală intraepitelială de grad înalt asociate cu HPV și 78% din cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt asociate cu HPV (AIN 2/3).

Alte tipuri oncogene de HPV pot de asemenea determina cancer ano-genitale (aproximativ 30%). HPV 45, -31 și -33 sunt cele mai comune 3 tipuri de HPV neincluse în formularea vaccinului, identificate în cancerul de col uterin scuamos (12,1%) și adenocarcinom (8,5%).

Termenul de "leziuni ano-genitale precanceroase" de la pct. 4.1 corespunde termenului de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3), neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN2/3), neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN2/3) și neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3).

Studii clinice

Eficacitatea clinică la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în 2 studii clinice de fază II și III, controlate, randomizate, dublu orb care au inclus un număr total de 19778 femei cu vârsta între 15 și 25 de ani.

Studiul de fază II (studiul 001/007) a înrolat doar femei care:

- Au avut teste negative pentru ADN-ul de HPV oncogeni de tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 și 68 în probele cervicale,
- Au fost seronegative pentru anticorpi anti HPV-16 și HPV-18 și

- Au prezentat citologie normală
Criteriul principal final de evaluare a eficacității a constat în incidența infecției cu HPV-16 și/sau HPV-18. Drept criteriu final suplimentar de eficacitate a fost evaluată infecția persistentă 12 luni.

Studiul de fază III (studiul 008) a înrolat femei fără screening anterior pentru prezența infecției HPV, adică fără a se ține seama de citologia din momentul înrolării și nici de statutul HPV serologic și ADN.

Criteriul principal final de evaluare a eficacității a constat în rezultatele CIN2+ asociate cu HPV-16 și/sau HPV-18 (HPV-16/18). Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2 sau 3 (CIN 2/3) și adenocarcinomul cervical in situ (AIS) au fost utilizate în studiile clinice ca markeri surogat pentru cancerul de col uterin. Criteriul secundar final de evaluare a inclus infecția persistentă 6 și 12 luni.

De asemenea, infecția persistentă cu durată de cel puțin 6 luni a fost demonstrată ca fiind un marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin.

Eficacitatea profilactică împotriva infecției cu HPV-16/18 la populația naivă la tipurile oncogene de HPV

În studiul 001 au fost vaccinate femei (N=1.113) și evaluată eficacitatea până în luna 27. Un subgrup de femei (N=776) vaccinate în studiul 001 a fost urmărit în studiul 007 până la 6,4 ani (aproximativ 77 luni) după prima doză (perioadă medie de urmărire 5,9 ani). Au existat cinci cazuri de infecție HPV-16/18 persistentă 12 luni (4 HPV-16, 1 HPV-18) în grupul de control și un caz HPV-16 în grupul vaccinat din studiul 001. În studiul 007, eficacitatea Cervarix împotriva infecției HPV-16/18 persistentă 12 luni a fost de 100% (95% ÎI: 80,5; 100). Au existat șaisprezece cazuri de infecție persistentă HPV-16 și cinci cazuri de infecție persistentă HPV-18, toate în grupul de control.

În studiul HPV-023, subiecții din cadrul cohortei braziliene (N=437) incluși în studiul 001/007 au fost urmăriți pe o perioadă medie de 8,9 ani (deviație standard de 0,4 ani) după administrarea primei doze. La finalizarea studiului nu au existat cazuri de infecție sau de leziuni histopatologice asociate cu HPV-16 sau HPV-18 în cadrul grupului vaccinat din studiul HPV-023. În cadrul grupului la care s-a administrat placebo s-au înregistrat 4 cazuri de infecție persistentă cu durată de 6 luni și 1 caz de infecție persistentă cu durată de 12 luni. Studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferența între grupul vaccinat și grupul la care s-a administrat placebo în ceea ce privește aceste criterii finale de evaluare.

Eficacitatea profilactică împotriva HPV-16/18 la populația naivă la infecții cu HPV-16 și/sau HPV-18

În studiul HPV-008, analiza primară de eficacitate a fost realizată pe cohorta conformă protocolului (According to Protocol - ATP: cohorta incluzând femei cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul de HPV luat în considerare în analiză). Această cohortă a inclus femei cu citologie normală sau de grad redus la înrolarea în studiu și a exclus doar femeile cu citologie de grad înalt (0,5% din populația totală). Numărarea cazurilor din cohorta ATP a început în ziua 1 după administrarea celei de-a treia doză de vaccin.

În total, 74% dintre femeile înrolate au fost naive atât la HPV-16 cât și la HPV-18 (adică ADN-negative și seronegative la înrolarea în studiu).

Au fost realizate două analize ale studiului HPV-008: o analiză la declanșarea unui eveniment realizată cel puțin o dată la 36 de cazuri CIN2+ asociate cu HPV-16/18, obținute în cadrul cohortei ATP și o altă analiză la finalul studiului.

În Tabelul 1 este prezentată eficacitatea vaccinului împotriva CIN2+ la finalul studiului. Într-o analiză suplimentară, a fost evaluată eficacitatea Cervarix împotriva CIN3+ asociată cu HPV-16/18.

Tabelul 1: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 (cohorta ATP)

| Criteriul final HPV-16/18 | Cohorta ATP ⁽¹⁾ | | |
|---------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Control (N = 7305) | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7;98,4) |
| CIN3 + | 2 | 24 | 91,7% (66,6;99,1) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri
⁽¹⁾ ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18)
⁽²⁾ incluzând 4 cazuri de CIN2+ și 2 cazuri de CIN3+ în care a fost identificat în leziune alt tip de HPV oncogenic, concomitent cu HPV-16 sau HPV-18. Aceste cazuri sunt excluse în analiza de cauzalitate a tipului de HPV (vezi sub tabel).
⁽³⁾ perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea a fost de 92,9% (96,1% ÎI:79,9;98,3) împotriva CIN2+ și de 80% (96,1% ÎI: 0,3;98,1) împotriva CIN3+. În plus, a fost demonstrată eficacitatea semnificativă statistic a vaccinului împotriva CIN2+, asociat individual cu HPV-16 și HPV-18.

Investigațiile ulterioare ale cazurilor cu tipuri multiple de HPV au luat în considerare tipurile de HPV detectate prin Reacția de polimerizare în lanț (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) în cel puțin una din două probe citologice precedente, în plus față de tipurile detectate în leziune, pentru a diferenția tipul (tipurile) de HPV responsabile cel mai probabil de leziune (desemnarea tipului de HPV). Analiza ulterioară pentru parametri nespecificați apriori a exclus cazurile (din grupul vaccinat și din grupul de control) care nu au fost considerate a fi asociate cauzal cu infecțiile HPV-16 sau HPV-18 dobândite în cursul studiului.

Conform analizei ulterioare de cauzalitate a tipului de HPV pentru parametri nespecificați apriori, a existat 1 caz de CIN2+ în grupul persoanelor vaccinate comparativ cu 92 de cazuri în grupul de control (Eficacitate 98,9% (95% ÎI: 93,8;100)) și niciun caz de CIN3+ în grupul persoanelor vaccinate comparativ cu 22 de cazuri în grupul de control (Eficacitate 100% (ÎI 95%: 81,8;100)) la finalul analizei de studiu.

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea vaccinului împotriva CIN1 asociat cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 94,1% (ÎI 96,1%: 83,4;98,5). Eficacitatea vaccinului împotriva CIN1+ asociat cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 91,7% (ÎI 96,1%: 82,4;96,7). Pentru analiza realizată la finalul studiului eficacitatea vaccinului împotriva CIN1 asociată cu HPV 16/18 observată în cohorta ATP a fost de 92,8% (95% ÎI: 87,1;96,4).

La finalul analizei de studiu, au fost evidențiate 2 cazuri de VIN2+ sau VaIN2+ în cadrul grupului persoanelor vaccinate și 7 cazuri în grupul de control în cohorta ATP asociate cu HPV-16 sau HPV-18. Studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferența între grupul vaccinat și grupul la care s-a administrat placebo în ceea ce privește aceste criterii finale de evaluare.

Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice (infecția persistentă 6 luni și 12 luni) asociate cu HPV-16/18 observată în cohorta ATP la finalul studiului este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice asociate cu HPV-16/18 (cohorta ATP)

| Criteriul final HPV-16/18 | Cohorta ATP ⁽¹⁾ | | |
|-------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Control (N = 7305) | Eficacitate % (ÎÎ 95%) |
| | n/N | n/N | |
| Infecția persistentă 6 luni | 35/7182 | 588/7137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| Infecția persistentă 12 luni | 26/7082 | 354/7038 | 92,9% (89,4;95,4) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri
(¹) ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18)
(²) Perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze

În cazul analizei realizate la declanșarea unui eveniment, eficacitatea rezultatelor a fost de 94,3% (96,1% ÎÎ:91,5;96,3) împotriva infecției persistente 6 luni și de 91,4% (96,1% ÎÎ: 89,4;95,4) împotriva infecției persistente 12 luni.

Eficacitatea împotriva HPV-16/18 la femeile cu infecție determinată de HPV-16 sau HPV-18 la momentul înrolării în studiu

Nu a existat nicio dovadă de protecție față de boala determinată de tipurile HPV pentru care subiecții au fost ADN HPV pozitiv la înrolarea în studiu. Totuși, persoanele deja infectate înainte de vaccinare (ADN HPV pozitive) cu unul din tipurile HPV prezente în vaccin au fost protejate față de manifestările clinice ale bolii determinate de celălalt tip de HPV prezent în vaccin.

Eficacitatea împotriva tipurilor de HPV 16 și 18 la femei, indiferent de prezența unei infecții actuale sau anterioare cu HPV-16/18

Cohorta totală a persoanelor vaccinate (TVC) a inclus toți subiecții la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. Această cohortă a inclus femeii cu sau fără infecție prezentă și/sau anterioară cu HPV. Numărarea cazurilor în TVC a început în ziua 1 după administrarea primei doze.

Eficacitățile estimate sunt reduse în TVC, pentru că această cohortă include femeii cu infecții/leziuni pre-existente, care nu se așteaptă să fie influențate de Cervarix.

TVC ar putea aproxima populația generală de femei, în limita de vârstă cuprinsă între 15-25 de ani.

Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 observată în TVC la finalul studiului este prezentată în Tabelul 3.

Tabelul 3: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt asociate cu HPV-16/18 (TVC)

| Criteriul final HPV-16/18 | TVC ⁽¹⁾ | | |
|---------------------------|---|-----------------------|---------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8694) | Control (N = 8708) | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| | n | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6;69,5) |
| CIN3+ | 51 | 94 | 45,7% (22,9;62,2) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. Această cohortă include femeii cu infecții/leziuni pre-existente

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1.

Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice (infecția persistentă 6 luni și 12 luni) asociate cu HPV-16/18 observată în TVC la finalul studiului este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Eficacitatea vaccinului cu privire la criteriile finale virologice asociate cu HPV-16/18 (TVC)

| Criteriul final HPV-16/18 | TVC ⁽¹⁾ | | |
|-------------------------------------|---|----------------|---------------------------|
| | Analiza la finalul studiului ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix n/N | Control n/N | Eficacitate % (ÎI 95%) |
| Infecția persistentă 6 luni | 504/8863 | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8) |
| Infecția persistentă 12 luni | 335/8648 | 767/8671 | 57,5% (51,7;62,8) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n = număr de cazuri

⁽¹⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu.

⁽²⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1.

Impactul global al vaccinului asupra afecțiunilor cervicale determinate de HPV

În studiul HPV-008, incidența leziunilor cervicale de grad înalt a fost comparată între placebo și grupul persoanelor vaccinate, indiferent de tipul de ADN HPV prezent în leziune. În cohortele TVC și TVC naive, a fost demonstrată eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt la finalul studiului (Tabelul 5).

TVC naivă este un subgrup al TVC care include femeii cu citologie normală și care la momentul înrolării în studiu erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu.

Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cervicale de grad înalt, indiferent de tipul de ADN HPV prezent în leziune

| | Analiza la finalul studiului ⁽³⁾ | | | | Eficacitate % (ÎI 95%) |
|---|---|--------|---------|--------|------------------------|
| | Cervarix | | Control | | |
| | N | Cazuri | N | Cazuri | |
| CIN2+ | | | | | |
| TVC-naivă ⁽¹⁾ | 5466 | 61 | 5452 | 172 | 64,9% (52,7;74,2) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 287 | 8708 | 428 | 33,1% (22,2;42,6) |
| CIN3+ | | | | | |
| TVC-naivă ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2% (78,9;98,7) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6% (28,8;58,7) |
| N = număr de subiecți incluși în fiecare grup | | | | | |
| ⁽¹⁾ TVC-naivă: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin) cu citologie normală și care, la momentul înrolării în studiu, erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu. | | | | | |
| ⁽²⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu. | | | | | |
| ⁽³⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1. | | | | | |

În cadrul analizei la finalul studiului, Cervarix a redus procedurile terapeutice cervicale definitive (procedura de excizie cu ansă electrică [LEEP], conizația și procedurile laser) cu 70,2% (ÎI 95%: 57,8;79,3) în TVC-naivă și cu 33,2% (ÎI 95%: 20,8;43,7) în TVC.

Eficacitatea protecției încrucișate

Eficacitatea Cervarix împotriva criteriilor finale histopatologice și virologice (infecție persistentă) a fost evaluată în studiul HPV-008 pentru 12 tipuri oncogenice de HPV neincluse în vaccin. În studiu nu s-a determinat apriori puterea statistică pentru demonstrarea eficacității împotriva bolii determinate de tipul HPV individual. Analiza împotriva criteriului final principal a fost influențată de prezența co-infecțiilor multiple la nivelul leziunilor CIN2+. Spre deosebire de criteriile finale histopatologice, criteriile finale virologice sunt mai puțin influențate de prezența infecțiilor multiple. HPV-31, 33 și 45 au demonstrat protecție încrucișată consistentă pentru criteriile finale CIN2+ și infecție persistentă 6 luni în toate cohortele de studiu.

Eficacitatea vaccinului la finalul studiului împotriva infecției persistente 6 luni și CIN2+ asociat cu tipuri de HPV individuale, oncogenice, neincluse în vaccin este prezentată în Tabelul 6 (cohorta ATP).

Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului pentru tipurile de HPV oncogenice, neincluse în vaccin

| ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|---|-----------------------------|---------|-------------------------|--------------|---------|-------------------------|
| Tipul HPV | Infecție persistentă 6 luni | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Control | Eficacitate% (Î 95%) | Cervari x | Control | Eficacitate% (Î 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipuri înrudite cu HPV-16 (specia A9) | | | | | | |
| HPV-31 | 58 | 247 | 76,8% (69,0;82,9) | 5 | 40 | 87,5% (68,3;96,1) |
| HPV-33 | 65 | 117 | 44,8% (24,6;59,9) | 13 | 41 | 68,3% (39,7;84,4) |
| HPV-35 | 67 | 56 | -19,8% (<0;17,2) | 3 | 8 | 62,5% (<0;93,6) |
| HPV-52 | 346 | 374 | 8,3% (<0;21,0) | 24 | 33 | 27,6% (<0;59,1) |
| HPV-58 | 144 | 122 | -18,3% (<0;7,7) | 15 | 21 | 28,5% (<0;65,7) |
| Tipuri înrudite cu HPV-18 (specia A7) | | | | | | |
| HPV-39 | 175 | 184 | 4,8% (<0;23,1) | 4 | 16 | 74,9% (22,3;93,9) |
| HPV-45 | 24 | 90 | 73,6% (58,1;83,9) | 2 | 11 | 81,9% (17,0;98,1) |
| HPV-59 | 73 | 68 | -7,5% (<0;23,8) | 1 | 5 | 80,0% (<0;99,6) |
| HPV-68 | 165 | 169 | 2,6% (<0;21,9) | 11 | 15 | 26,8% (<0;69,6) |
| Alte tipuri | | | | | | |
| HPV-51 | 349 | 416 | 16,6% (3,6;27,9) | 21 | 46 | 54,4% (22,0;74,2) |
| HPV-56 | 226 | 215 | -5,3% (<0;13,1) | 7 | 13 | 46,1% (<0;81,8) |
| HPV-66 | 211 | 215 | 2,3% (<0;19,6) | 7 | 16 | 56,4% (<0;84,8) |
| n = număr de cazuri | | | | | | |
| ⁽¹⁾ ATP: include femeii cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin și care erau ADN-negative în luna 0 și după 6 luni pentru tipul relevant de HPV. | | | | | | |
| Au fost calculate limitele intervalului de încredere legate de eficacitatea vaccinului. Când este inclusă valoarea zero, adică atunci când limita inferioară a Î este <0, eficacitatea nu este considerată semnificativă statistic. | | | | | | |
| Eficacitatea împotriva CIN3 a fost demonstrată doar pentru HPV-31 și nu au existat dovezi de protecție împotriva AIS pentru oricare dintre tipurile HPV. | | | | | | |

Eficacitatea clinică la femeii cu vârsta de 26 de ani și peste

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază III (HPV-015), randomizat, dublu orb care a inclus un număr total de 5777 femeii cu vârsta de 26 de ani și peste. Studiul a fost efectuat în America de Nord, America Latină, Asia Pacifică și Europa, și a permis înrolarea femeilor cu antecedente de boală/infecție HPV. A fost efectuată o analiză interimară după finalizarea de către toți subiecții a vizitei de studiu din luna 48.

Analizele principale de eficacitate au fost realizate pe cohorta ATP pentru eficacitate și pe TVC.

În tabelul următor este rezumată eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni cu HPV-16/18 (marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin).

Tabelul 7: Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni cu HPV-16/18 în ATP și TVC

| Criteriul final HPV- 16/18 | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------|----------------------------|--------------------|----------|----------------------------|
| | Cervarix | Control | Eficacitate% (ÎÎ 97,7%) | Cervarix | Control | Eficacitate% (ÎÎ 97,7%) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| IP 6L | 6/1859 | 34/1822 | 82,9% (53,8; 95,1) | 71/2767 | 132/2776 | 47% (25,4; 62,7) |

N = număr de subiecți incluși în fiecare grup
n= număr de subiecți care au raport măcar un eveniment în fiecare grup
IP 6L = infecție persistentă timp de 6 luni
ÎÎ = Intervalul de Încredere

⁽¹⁾ 3 doze de vaccin, ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 și/sau HPV-18).

⁽²⁾ cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV și serologie la luna 0. Include 15% din subiecții cu antecedente de boală/infecție HPV.

Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni a fost de 79,1% (ÎÎ 97,7% [27,6; 95,9]) pentru HPV-31 și 76,9% (ÎÎ 97,7% [18,5; 95,6]) pentru HPV-45 în cadrul cohorței ATP (3 doze de vaccin, ADN-negative la luna 0 și luna 6 pentru tipul relevant de HPV).

Eficacitatea vaccinului împotriva infecției persistente timp de 6 luni a fost de 23,2% (ÎÎ 97,7% [-23,3; 52,5]) pentru HPV-31 și 67,7% (ÎÎ 97,7% [35,9; 84,9]) pentru HPV-45 în cadrul TVC.

Imunogenitate

Răspunsul imun la Cervarix după schema de vaccinare primară

Nu a fost identificat pentru vaccinurile HPV nici un nivel minim de anticorpi asociat cu protecția împotriva CIN de grad 2 sau 3 sau împotriva infecției persistente asociate cu tipurile de HPV din vaccin.

Formarea de anticorpi împotriva HPV-16 și HPV-18 a fost măsurată utilizând tehnica ELISA directă (versiunea 2, metodologia MedImmune, modificată de către GSK) specifică pentru fiecare tip, care s-a demonstrat că se corelează cu testele de neutralizare bazate pe pseudovirion (PBNA).

Imunogenitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluată la 5465 de subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 55 de ani și la peste 800 de subiecți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 de ani.

În studii clinice, mai mult de 99% dintre subiecții inițial seronegativi au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV cât și pentru tipul 18, la o lună după cea de a treia doză. Mediile geometrice ale titrurilor (TMG) de IgG induse de vaccin au fost mult mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție (infecție naturală). După vaccinare, atât la subiecții inițial seropozitivi cât și la cei inițial seronegativi s-au obținut titruri similare.

Persistența răspunsului imun la Cervarix

Studiul 001/007 (care a inclus femei cu vârsta între 15 și 25 ani la momentul vaccinării) a evaluat răspunsul imun împotriva HPV-16 și HPV-18 până la 76 de luni după administrarea primei doze de vaccin. În studiul 023 (un subgrup al studiului 001/007), răspunsul imun a continuat să fie evaluat până la 113 luni. 92 subiecți din cadrul grupului de vaccinare au prezentat date de imunogenitate în cadrul intervalului [L107-L113] după prima doză de vaccin, cu o perioadă medie de urmărire de 8,9 ani. Dintre aceștia, 100% (95% ÎÎ: 96,1;100) au rămas seropozitivi pentru HPV-16 și HPV-18 în cadrul determinării prin tehnica ELISA.

TMG de IgG induse de vaccin atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 au atins un maxim în luna 7 și apoi au scăzut, atingând un nivel de platou din luna a 18 a până în intervalul [L107-L113] prin tehnica ELISA, TGM atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 fiind în continuare de cel puțin de 10 ori mai mari decât TGM prin tehnica ELISA, observate la femei care s-au vindecat de infecție naturală cu HPV.

În studiul 008 imunogenitatea până la luna 48 a fost similară cu cea înregistrată în studiul 001. A fost observat un profil cinetic similar pentru anticorpii neutralizanți.

Într-un alt studiu clinic (studiul 014) efectuat la femei cu vârsta între 15 și 55 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18, după cea de a treia doză (la luna 7). TMG a fost în orice caz mai mic la femeile cu vârste de peste 25 de ani. Totuși, toți subiecții au rămas seropozitivi pentru ambele tipuri pe toată perioada de urmărire (până în luna 18), menținându-se titrul de anticorpi la un ordin de mărime superior celui observat după infecția naturală.

Evidențierea răspunsului anamnestic (memorie imunitară)

În studiul 024 (un subgrup al studiului 001/007), la 65 de subiecți a fost administrată o doză de expunere la Cervarix la un interval mediu de timp de 6,8 ani după administrarea primei doze de vaccin. Un răspuns imun anamnestic la HPV-16 și HPV-18 (determinat prin ELISA) a fost observat la o săptămână și la o lună după doza de expunere. MGT la o lună după doza de expunere a depășit mediile geometrice ale titrurilor observate la o lună după schema de vaccinare primară cu 3 doze.

Coroborarea eficacității Cervarix la adolescente cu cea de la femei tinere adulte

În cadrul unei analize a datelor cumulate (HPV-029,-30 & -48), 99,7% și 100% din subiecții de sex feminin cu vârsta de 9 ani au prezentat seroconversie pentru tipul HPV 16, respectiv tipul HPV 18, după administrarea celei de a treia doze (la luna 7), cu TGM de cel puțin 1,4 ori, respectiv 2,4 ori mai mari comparativ cu subiecții de sex feminin cu vârsta de 10-14 ani, respectiv de 15-25 ani.

În două studii clinice (HPV-012 & -013) efectuate la fetițe cu vârste între 10 și 14 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV, cât și pentru tipul 18, după cea de a treia doză (la luna 7), cu TGM de cel puțin 2 ori mai mari comparativ cu cele de la grupul de vârstă 15-25 ani.

În cadrul studiilor clinice (HPV-070 și HPV-048), efectuate la fetițe cu vârsta între 9 și 14 ani cărora le-a fost administrată schema terapeutică cu 2 doze (0, 6 luni sau 0,12 luni) și la adolescente și femei cu vârsta între 15-25 ani cărora le-a fost administrat Cervarix conform schemei terapeutice standard la 0, 1, 6 luni, toate persoanele au prezentat seroconversie pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18 la o lună după administrarea celei de-a doua doze. Răspunsul imun după administrarea a 2 doze la fetițele cu vârsta între 9 și 14 ani nu a prezentat non-inferioritate comparativ cu răspunsul obținut după administrarea a 3 doze la adolescente și femei cu vârsta între 15 și 25 ani.

Eficacitatea Cervarix se deduce pentru vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani pe baza acestor date de imunogenitate.

Imunogenitatea la femei cu vârsta de 26 de ani și peste

În cadrul studiului de fază III (HPV-015) efectuat la femei cu vârsta de 26 de ani și peste, la 42 de luni după finalizarea unei scheme complete de vaccinare (la luna 48), 100% și 99,4 % dintre femeile inițial seronegative au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și respectiv anti-HPV-18. Toate femeile inițial seropozitive au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și anti-HPV-18. Titrurile de anticorpi au înregistrat un maxim la luna 7 apoi au scăzut gradual până la luna 18 și s-au stabilizat într-o perioadă de platou până la luna 48.

Imunogenitatea la copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani

Imunogenitatea la copii și adolescenții a fost evaluată în cadrul a două studii clinice HPV-011 (N=173) și HPV-040 (N=556). Datele au evidențiat o imunogenitate comparabilă între persoanele de

sex masculin și feminin. În studiul HPV-011, toți subiecții au prezentat seroconversie pentru ambele tulpini HPV-16 și HPV-18 și valorile TMG nu au fost inferioare celor observate la persoanele de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani, în cadrul studiului HPV-012.

Stabilirea eficacității clinice împotriva leziunilor anale și cancerelor

Nu au fost efectuate studii clinice de eficacitate cu Cervarix împotriva leziunilor anale precanceroase. Totuși, studiile efectuate la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 de ani (studiul HPV-071) și la femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani (studiul HPV-010), au demonstrat un răspuns imun superior în cazul administrării Cervarix comparativ cu vaccinul comparator, pentru care eficacitatea împotriva leziunilor anale precanceroase a fost concludentă și a arătat protecție.

Imunogenitatea la femei infectate cu HIV

În cadrul studiului HPV-020 desfășurat în Africa de Sud, la 22 de subiecți neinfecțați cu HIV și la 42 de subiecți infectați cu HIV (stadiul clinic 1 conform OMS; cohorta ATP pentru imunogenitate) le-a fost administrat Cervarix. Toți subiecții au fost seropozitivi în cadrul determinării prin tehnica ELISA pentru HPV-16 și HPV-18 la o lună de la administrarea celei de-a treia doze (la luna 7) și seropozitivitatea pentru HPV-16 și HPV-18 a fost menținută până în luna 12. TGM a fost mai mic în cadrul grupului infectat cu HIV (interval de încredere 95% fără suprapunere). Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Nu au fost determinați anticorpii funcționali. Nu există informații privind protecția împotriva infecției persistente sau leziunilor precanceroase în cadrul grupului femeilor infectate cu HIV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este aplicabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea, toxicitatea embriofetală și postnatală (până la finalul perioadei de alăptare).

Datele serologice sugerează existența unui proces de transfer al anticorpilor anti-HPV-16 și anti-HPV-18 prin lapte în timpul perioadei de lactație la șobolan. Totuși, nu se știe dacă anticorpii induși de vaccin sunt excretați în laptele uman.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodium (NaCl)
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider.

Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu este utilizat până la sfârșitul acestei perioade, vaccinul trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) cu un capac de protecție (cauciuc butil) cu sau fără ace.

Mărimi de ambalaje: 1 și 10 seringi preumplute cu sau fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În timpul păstrării seringii, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

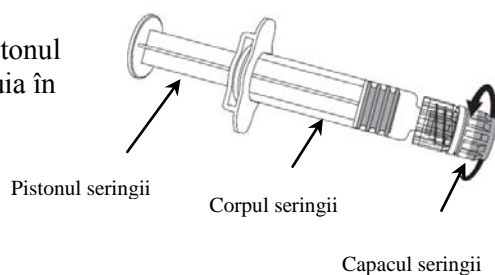
Înainte de administrare, conținutul seringii trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect.

Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

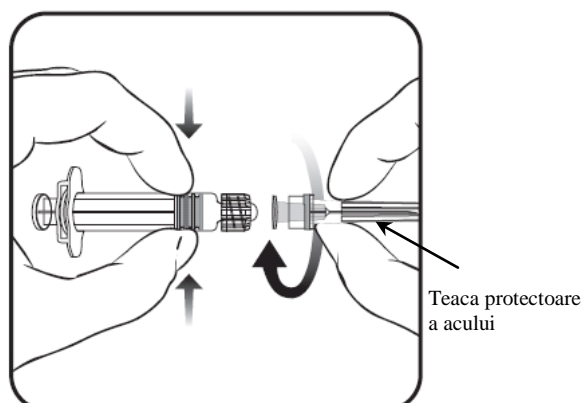
Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului prezentat în seringă preumplută

1. Ținând **corpul** seringii într-o mână (evitați să țineți pistonul seringii), deșurubați capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.



2. Pentru a atașa acul la seringă, rotiți acul pe seringă în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează.
3. Îndepărtați teaca protectoare a acului, care, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.



4. Administrații vaccinul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2007
Data ultimei reautorizări: 17 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorilor substanței biologice active

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Parc de la Noire Epine
rue Flemming
20-1300 Wavre
Belgia

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c, alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă :

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
FLACON MONODOZĂ, AMBALAJ DE 1, 10, 100 DOZE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

| | |
|--|---------------|
| HPV tip 16, proteina L1 ^{1,2} | 20 micrograme |
| HPV tip 18, proteina L1 ^{1,2} | 20 micrograme |

| | |
|---|---------------|
| ¹ adjuvant AS04 conținând: 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ² | 50 micrograme |
|---|---------------|

| | |
|---|---|
| ² adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
1 flacon
1 doză (0,5 ml)

10 flacoane
10 x 1 doză (0,5 ml)

100 flacoane
100 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/001 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/07/419/002 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/07/419/003 – ambalaj cu 100 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
FLACON MULTIDOZĂ, AMBALAJ DE 1, 10, 100 DOZE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă, multidoză
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

| | |
|--|---------------|
| HPV tip 16, proteina L1 ^{1,2} | 20 micrograme |
| HPV tip 18, proteina L1 ^{1,2} | 20 micrograme |

| | |
|---|---------------|
| ¹ adjuvant AS04 conținând: 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ² | 50 micrograme |
|---|---------------|

| | |
|---|---|
| ² adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
1 flacon
2 doze (1 ml)

10 flacoane
10 x 2 doze (1 ml)

100 flacoane
100 x 2 doze (1 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere, a se utiliza imediat sau, dacă este păstrat la frigider, timp de 6 ore

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/010 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/07/419/011 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/07/419/012 – ambalaj cu 100 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SAU FĂRĂ AC, AMBALAJ DE 1, 10 DOZE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

| | |
|--|---------------|
| HPV tip 16, proteina L1 ^{1,2} | 20 micrograme |
| HPV tip 18, proteina L1 ^{1,2} | 20 micrograme |

| | |
|---|---------------|
| ¹ adjuvant AS04 conținând: 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ² | 50 micrograme |
|---|---------------|

| | |
|---|---|
| ² adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă în seringă preumplută
1 seringă preumplută
1 doză (0,5 ml)

10 seringi preumplute
10 x 1 doză (0,5 ml)

1 seringă preumplută + 1 ac
1 doză (0,5 ml)

10 seringi preumplute + 10 ace
10 x 1 doză (0,5 ml)

1 seringă preumplută + 2 ace
1 doză (0,5 ml)

10 seringi preumplute + 20 ace
10 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/008 – ambalaj de 1 doză fără ac
EU/1/07/419/009 – ambalaj de 10 doze fără ac
EU/1/07/419/004 – ambalaj de 1 doză cu ac
EU/1/07/419/006 – ambalaj de 10 doze cu 10 ace
EU/1/07/419/005 – ambalaj de 1 doză cu 2 ace
EU/1/07/419/007 – ambalaj de 10 doze cu 20 ace

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ FLACON MONODOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Cervarix
Suspensie injectabilă

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ FLACON MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Cervarix
Suspensie injectabilă

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 doze (1 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Cervarix
Suspensie injectabilă în seringă preumplută

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Cervarix, suspensie injectabilă

Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix
3. Cum să utilizați Cervarix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cervarix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează

Cervarix este un vaccin indicat pentru protejarea persoanelor începând cu vârsta de 9 ani, împotriva bolilor determinate de infecția cu papilomavirusurile umane (HPV).

Aceste boli includ:

- cancerul de col uterin (cancerul cervical sau al colului, adică partea inferioară a uterului) și cancerul anal,
- leziuni cervicale și anale precanceroase (modificări ale celulelor cervicale, vulvare, vaginale și anale care prezintă riscul de a se transforma în cancer).

Tipurile de papilomavirusuri umane (HPV) din compoziția vaccinului (HPV tipurile 16 și 18) sunt responsabile de aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin, 90% din cazurile de cancer anale, 70% din cazurile de leziuni precanceroase ale vulvei și ale vaginului asociate cu HPV și 78% din cazurile de leziuni anale precanceroase asociate cu HPV. Și alte tipuri de HPV pot determina cancer ano-genitale. Cervarix nu asigură protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV.

Când o persoană de sex feminin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18. S-a demonstrat în studiile clinice că Cervarix previne bolile determinate de HPV la persoanele de sex feminin cu vârsta de 15 ani sau peste. De asemenea, Cervarix stimulează producerea de anticorpi la persoanele de sex feminin cu vârsta între 9-14 ani.

Cervarix nu este infecțios și deci nu poate produce bolile legate de HPV.

Cervarix nu va vindeca bolile legate de HPV deja existente la momentul vaccinării.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix

Nu utilizați Cervarix

- dacă sunteți alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la punctul 6). Substanțele active și celelalte componente ale Cervarix sunt prezentate la finalul prospectului (vezi pct. 6). Semne ale reacțiilor alergice pot include erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți respiratorii și umflarea feței sau a limbii.

Atenționări și precauții

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Cervarix

- dacă aveți o problemă cu sângerarea sau faceți vânătăi ușor.
- dacă aveți orice boală care vă reduce rezistența la infecții, cum este infecția cu HIV
- dacă aveți o infecție severă, cu temperatură mare. Poate fi necesară amânarea vaccinării până la însănătoșire. O infecție minoră, ca de exemplu o răceală, nu ar trebui să constituie o problemă, dar, oricum, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Leșinul poate să apară (mai ales la adolescenți) după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții. Ca urmare, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră ați leșinat sau dacă copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar altor vaccinuri, Cervarix poate să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

Cervarix nu protejează persoanele de boala determinată de infecția cu HPV 16 sau 18 dacă acestea sunt deja infectate cu papilomavirusul uman de tip 16 sau 18 la momentul vaccinării.

Deși vaccinarea vă poate proteja împotriva cancerului de col uterin, aceasta nu este un substitut pentru screening-ul cervical regulat. Trebuie să urmați sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testul Papanicolau (test pentru a detecta modificările celulelor colului uterin cauzate de infecția cu HPV) și cu măsurile preventive și protectoare.

Pentru că Cervarix nu vă protejează împotriva tuturor tipurilor de HPV, trebuie continuată folosirea precauțiilor împotriva HPV și a bolilor cu transmitere sexuală.

Cervarix nu protejează împotriva altor boli care nu sunt determinate de papilomavirusul uman.

Alte medicamente și Cervarix

Cervarix poate fi administrat cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomieltică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), sau cu un vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B (Twinrix) sau un vaccin hepatitic B (Engerix B), într-un loc diferit de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț) în timpul aceleiași vizite la medic.

Este posibil ca Cervarix să nu aibă un efect optim dacă este utilizat concomitent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale (de ex. pilula) nu au redus protecția conferită de Cervarix.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent, sau s-ar putea să luați orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, dacă rămâneți gravidă în cursul vaccinării sau dacă încercați să rămâneți gravidă se recomandă amânarea sau întreruperea vaccinării până la finalul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă plănuiți să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze acest vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Cervarix să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă nu vă simțiți bine, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Cervarix conține clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

3. Cum să utilizați Cervarix

Cum se administrează vaccinul

Medicul sau asistenta vă va administra Cervarix ca o injecție intramusculară în partea superioară a brațului.

Cât de mult se administrează

Cervarix este indicat pentru persoanele începând cu vârsta de 9 ani.

Numărul total de injecții care vă vor fi administrate depinde de vârsta dumneavoastră la momentul primei injecții.

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani

Vă vor fi administrate 2 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: administrată între 5 și 13 luni după prima injecție

Dacă aveți vârsta de 15 ani sau mai mare

Vă vor fi administrate 3 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: la 1 lună după prima injecție

A treia injecție: la 6 luni după prima injecție

Dacă este necesar, schema de vaccinare poate fi mai flexibilă. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră pentru informații suplimentare.

Când Cervarix este administrat ca primă doză, se recomandă ca Cervarix (și nu alt vaccin împotriva HPV) să fie administrat pentru a completa seria de vaccinare.

Cervarix nu este recomandat pentru a fi administrat fetelor cu vârsta mai mică de 9 ani.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă pierdeți o injecție

Este important să respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau asistentei în ceea ce privește programările pentru vaccinările următoare. Dacă uitați să vă prezentați la medic la data programată, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă nu faceți schema completă de vaccinare (de două sau trei injecții în funcție de vârsta dumneavoastră la data vaccinării), este posibil să nu obțineți răspunsul cel mai bun și protecția cea mai bună ca urmare a vaccinării.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse care au apărut în cursul studiilor clinice cu Cervarix au fost următoarele:

- ◆ Foarte frecvente (reacții adverse ce pot apare la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin):
 - durere sau disconfort la locul injectării
 - roșeață sau umflare la locul injectării
 - durere de cap
 - dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune musculară (care nu este determinată de efort fizic)
 - oboseală

- ◆ Frecvente (reacții adverse ce pot apare la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 doze de vaccin):
 - simptome gastrointestinale cuprinzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală
 - mâncărime, erupție cutanată eritematoasă, urticarie
 - dureri articulare
 - febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Mai puțin frecvente (reacții adverse ce pot apare la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1000 doze de vaccin):
 - infecție a căilor respiratorii superioare (infecție la nivelul nasului, gâtului sau traheei)
 - amețeli
 - alte reacții la locul de injectare cum ar fi noduli duri, furnicături sau amorțeli

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul punerii pe piață a Cervarix includ:

- reacții alergice. Acestea pot fi recunoscute prin:
 - mâncărimi ale mâinilor și picioarelor,
 - umflături ale ochilor și feței,
 - dificultate în respirație sau la înghițire,
 - scădere bruscă a presiunii sângelui și pierderea conștienței.Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Totuși, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.
- umflare a ganglionilor de la gât, axilă sau din zona inghinală
- leșin, uneori însoțit de tremurături sau rigiditate.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cervarix

A nu se lăsa acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

| | |
|--|---------------|
| Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |
| Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

| | |
|--|---------------|
| 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ³ | 50 micrograme |
|--|---------------|

| | |
|---|---|
| ³ adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) | în total 0,5 miligrame Al ³⁺ |
|---|---|

⁴Proteina L1 sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus care utilizează celule Hi-5 Rix4446 derivate de la *Trichoplusia ni*.

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu (NaCl), dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (NaH₂PO₄·2 H₂O) și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă.

Cervarix este o suspensie turbidă de culoare albă.

Cervarix este disponibil în flacoane cu o doză (0,5 ml), în ambalaje de 1, 10 și 100 de doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu este utilizat până la sfârșitul acestei perioade, vaccinul trebuie aruncat.

În timpul păstrării flaconului, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Cervarix, suspensie injectabilă, multidoză

Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix
3. Cum să utilizați Cervarix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cervarix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează

Cervarix este un vaccin indicat pentru protejarea persoanelor începând cu vârsta de 9 ani, împotriva bolilor determinate de infecția cu papilomavirusurile umane (HPV).

Aceste boli includ:

- cancerul de col uterin (cancerul cervical sau al colului, adică partea inferioară a uterului) și cancerul anal,
- leziuni cervicale și anale precanceroase (modificări ale celulelor cervicale, vulvare, vaginale și anale care prezintă riscul de a se transforma în cancer).

Tipurile de papilomavirusuri umane (HPV) din compoziția vaccinului (HPV tipurile 16 și 18) sunt responsabile de aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin, 90% din cazurile de cancer anale, 70% din cazurile de leziuni precanceroase ale vulvei și ale vaginului asociate cu HPV și 78% din cazurile de leziuni anale precanceroase asociate cu HPV. Și alte tipuri de HPV pot determina cancer ano-genitale. Cervarix nu asigură protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV.

Când o persoană de sex feminin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18. S-a demonstrat în studiile clinice că Cervarix previne bolile determinate de HPV la persoanele de sex feminin cu vârsta de 15 ani și peste. De asemenea, Cervarix stimulează producerea de anticorpi la persoanele de sex feminin cu vârsta între 9-14 ani.

Cervarix nu este infecțios și deci nu poate produce bolile legate de HPV.

Cervarix nu va vindeca bolile legate de HPV deja existente la momentul vaccinării.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix

Nu utilizați Cervarix

- dacă sunteți alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la punctul 6). Substanțele active și celelalte componente ale Cervarix sunt prezentate la finalul prospectului (vezi pct. 6). Semne ale reacțiilor alergice pot include erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți respiratorii și umflarea feței sau a limbii.

Atenționări și precauții

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Cervarix

- dacă aveți o problemă cu sângerarea sau faceți vânătăi ușor.
- dacă aveți orice boală care vă reduce rezistența la infecții, cum este infecția cu HIV
- dacă aveți o infecție severă, cu temperatură mare. Poate fi necesară amânarea vaccinării până la însănătoșire. O infecție minoră, ca de exemplu o răceală, nu ar trebui să constituie o problemă, dar, oricum, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Leșinul poate să apară (mai ales la adolescenți) după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții. Ca urmare, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră ați leșinat sau dacă copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar altor vaccinuri, Cervarix poate să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

Cervarix nu protejează persoanele de boala determinată de infecția cu HPV 16 sau 18 dacă acestea sunt deja infectate cu papilomavirusul uman de tip 16 sau 18 la momentul vaccinării.

Deși vaccinarea vă poate proteja împotriva cancerului de col uterin, aceasta nu este un substitut pentru screening-ul cervical regulat. Trebuie să urmați sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testul Papanicolau (test pentru a detecta modificările celulelor colului uterin cauzate de infecția cu HPV) și cu măsurile preventive și protectoare.

Pentru că Cervarix nu vă protejează împotriva tuturor tipurilor de HPV, trebuie continuată folosirea precauțiilor împotriva HPV și a bolilor cu transmitere sexuală.

Cervarix nu protejează împotriva altor boli care nu sunt determinate de papilomavirusul uman.

Alte medicamente și Cervarix

Cervarix poate fi administrat cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomieltică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), sau cu un vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B (Twinrix) sau un vaccin hepatitic B (Engerix B), într-un loc diferit de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț) în timpul aceleiași vizite la medic.

Este posibil ca Cervarix să nu aibă un efect optim dacă este utilizat concomitent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale (de ex. pilula) nu au redus protecția conferită de Cervarix.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent, sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, dacă rămâneți gravidă în cursul vaccinării sau dacă încercați să rămâneți gravidă se recomandă amânarea sau întreruperea vaccinării până la finalul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă plănuți să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze acest vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Cervarix să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă nu vă simțiți bine, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Cervarix conține clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

3. Cum să utilizați Cervarix

Cum se administrează vaccinul

Medicul sau asistenta vă va administra Cervarix ca o injecție intramusculară în partea superioară a brațului.

Cât de mult se administrează

Cervarix este indicat pentru persoanele începând cu vârsta de 9 ani.

Numărul total de injecții care vă vor fi administrate depinde de vârsta dumneavoastră la momentul primei injecții.

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani

Vă vor fi administrate 2 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: administrată între 5 și 13 luni după prima injecție

Dacă aveți vârsta de 15 ani sau mai mare

Vă vor fi administrate 3 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: la 1 lună după prima injecție

A treia injecție: la 6 luni după prima injecție

Dacă este necesar, schema de vaccinare poate fi mai flexibilă. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră pentru informații suplimentare.

Când Cervarix este administrat ca primă doză, se recomandă ca Cervarix (și nu alt vaccin împotriva HPV) să fie administrat pentru a completa seria de vaccinare.

Cervarix nu este recomandat pentru a fi administrat fetelor cu vârsta mai mică de 9 ani.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă pierdeți o injecție

Este important să respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau asistentei în ceea ce privește programările pentru vaccinările următoare. Dacă uitați să vă prezentați la medic la data programată, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă nu faceți schema completă de vaccinare (de două sau trei injecții în funcție de vârsta dumneavoastră la data vaccinării), este posibil să nu obțineți răspunsul cel mai bun și protecția cea mai bună ca urmare a vaccinării.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse care au apărut în cursul studiilor clinice cu Cervarix au fost următoarele:

- ◆ Foarte frecvente (reacții adverse ce pot apare la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin):
 - durere sau disconfort la locul injectării
 - roșeață sau umflare la locul injectării
 - durere de cap
 - dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune musculară (care nu este determinată de efort fizic)
 - oboseală
- ◆ Frecvente (reacții adverse ce pot apare la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 doze de vaccin):
 - simptome gastrointestinale cuprinzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală
 - mâncărime, erupție cutanată eritematoasă, urticarie
 - dureri articulare
 - febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ◆ Mai puțin frecvente (reacții adverse ce pot apare la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1000 doze de vaccin):
 - infecție a căilor respiratorii superioare (infecție la nivelul nasului, gâtului sau traheei)
 - amețeli
 - alte reacții la locul de injectare cum ar fi noduli duri, furnicături sau amorțeli

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul punerii pe piață a Cervarix includ:

- reacții alergice. Acestea pot fi recunoscute prin:
 - mâncărimi ale mâinilor și picioarelor,
 - umflături ale ochilor și feței,
 - dificultate în respirație sau la înghițire,
 - scădere bruscă a presiunii sângelui și pierderea conștienței.Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Totuși, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.
- umflare a ganglionilor de la gât, axilă sau din zona inghinală
- leșin, uneori însoțit de tremurături sau rigiditate.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cervarix

A nu se lăsa acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere, se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este folosit imediat, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2°C – 8°C). Vaccinul trebuie aruncat dacă nu este folosit timp de 6 ore de la deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

| | |
|--|---------------|
| Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |
| Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

| | |
|--|---------------|
| 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ³ | 50 micrograme |
|--|---------------|

³adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH)₃) în total 0,5 miligrame Al³⁺

⁴Proteina L1 sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus care utilizează celule Hi-5 Rix4446 derivate de la *Trichoplusia ni*.

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu (NaCl), dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (NaH₂PO₄·2 H₂O) și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă.

Cervarix este o suspensie turbure de culoare albă.

Cervarix este disponibil în flacoane cu 2 doze (1 ml), în ambalaje de 1, 10 și 100 de doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu este utilizat până la sfârșitul acestei perioade, vaccinul trebuie aruncat.

În timpul păstrării flaconului, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Când se utilizează flaconul multidoză, fiecare 0,5 ml trebuie extrași folosind un ac și o seringă sterile; trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contaminarea conținutului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Cervarix, suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16 și 18] (recombinant, cu adjuvant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix
3. Cum să utilizați Cervarix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cervarix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează

Cervarix este un vaccin indicat pentru protejarea persoanelor începând cu vârsta de 9 ani, împotriva bolilor determinate de infecția cu papilomavirusurile umane (HPV).

Aceste boli includ:

- cancerul de col uterin (cancerul cervical sau a colului, adică partea inferioară a uterului) și cancer anal,
- leziuni anale și cervicale precanceroase (modificări ale celulelor cervicale, vulvare, vaginale și anale care prezintă riscul de a se transforma în cancer).

Tipurile de papilomavirusuri umane (HPV) din compoziția vaccinului (HPV tipurile 16 și 18) sunt responsabile de aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin, 90% din cazurile de cancer anale, 70% din cazurile de leziuni precanceroase ale vulvei și ale vaginului asociate cu HPV și 78% din cazurile de leziuni anale precanceroase asociate cu HPV. Și alte tipuri de HPV pot determina cancer ano-genitale. Cervarix nu asigură protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV.

Când o persoană de sex feminin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18. S-a demonstrat în studiile clinice că Cervarix previne bolile determinate de HPV la persoanele de sex feminin cu vârsta de 15 ani și peste. De asemenea, Cervarix stimulează producerea de anticorpi la persoanele de sex feminin cu vârsta între 9-14 ani.

Cervarix nu este infecțios și deci nu poate produce bolile legate de HPV.

Cervarix nu va vindeca bolile legate de HPV deja existente la momentul vaccinării.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix

Nu utilizați Cervarix

- dacă sunteți alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la punctul 6). Substanțele active și celelalte componente ale Cervarix sunt prezentate la finalul prospectului (vezi pct. 6). Semne ale reacțiilor alergice pot include erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți respiratorii și umflarea feței sau a limbii.

Atenționări și precauții

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Cervarix

- dacă aveți o problemă cu sângerarea sau faceți vânătăi ușor.
- dacă aveți orice boală care vă reduce rezistența la infecții, cum este infecția cu HIV
- dacă aveți o infecție severă, cu temperatură mare. Poate fi necesară amânarea vaccinării până la însănătoșire. O infecție minoră, ca de exemplu o răceală, nu ar trebui să constituie o problemă, dar, oricum, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Leșinul poate să apară (mai ales la adolescenți) după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții. Ca urmare, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră ați leșinat sau dacă copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar altor vaccinuri, Cervarix poate să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

Cervarix nu protejează persoanele de boala determinată de infecția cu HPV 16 sau 18 dacă acestea sunt deja infectate cu papilomavirusul uman de tip 16 sau 18 la momentul vaccinării.

Deși vaccinarea vă poate proteja împotriva cancerului de col uterin, acesta nu este un substitut pentru screening-ul cervical regulat. Trebuie să urmați sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testul Papanicolau (test pentru a detecta modificările celulelor colului uterin cauzate de infecția cu HPV) și cu măsurile preventive și protectoare.

Pentru că Cervarix nu vă protejează împotriva tuturor tipurilor de HPV, trebuie continuată folosirea precauțiilor împotriva HPV și a bolilor cu transmitere sexuală.

Cervarix nu protejează împotriva altor boli care nu sunt determinate de papilomavirusul uman.

Alte medicamente și Cervarix

Cervarix poate fi administrat cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomieltică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), sau cu un vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B (Twinrix) sau un vaccin hepatitic B (Engerix B), într-un loc diferit de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț) în timpul aceleiași vizite la medic.

Este posibil ca Cervarix să nu aibă un efect optim dacă este utilizat concomitent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale (de ex. pilula) nu au redus protecția conferită de Cervarix.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent, sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, dacă rămâneți gravidă în cursul vaccinării sau dacă încercați să rămâneți gravidă se recomandă amânarea sau întreruperea vaccinării până la finalul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă plănuți să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze acest vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Cervarix să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă nu vă simțiți bine, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Cervarix conține clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

3. Cum să utilizați Cervarix

Cum se administrează vaccinul

Medicul sau asistenta vă va administra Cervarix ca o injecție intramusculară în partea superioară a brațului.

Cât de mult se administrează

Cervarix este indicat pentru persoanele începând cu vârsta de 9 ani.

Numărul total de injecții care vă vor fi administrate depinde de vârsta dumneavoastră la momentul primei injecții.

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani

Vă vor fi administrate 2 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: administrată între 5 și 13 luni după prima injecție

Dacă aveți vârsta de 15 ani sau mai mare

Vă vor fi administrate 3 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: la 1 lună după prima injecție

A treia injecție: la 6 luni după prima injecție

Dacă este necesar, schema de vaccinare poate fi mai flexibilă. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră pentru informații suplimentare.

Când Cervarix este administrat ca primă doză, se recomandă ca Cervarix (și nu alt vaccin împotriva HPV) să fie administrat pentru a completa seria de vaccinare.

Cervarix nu este recomandat pentru a fi administrat fetelor cu vârsta mai mică de 9 ani.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă pierdeți o injecție

Este important să respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau asistentei în ceea ce privește programările pentru vaccinările următoare. Dacă uitați să vă prezentați la medic la data programată, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă nu faceți schema completă de vaccinare (de două sau trei injecții în funcție de vârsta dumneavoastră la data vaccinării), este posibil să nu obțineți răspunsul cel mai bun și protecția cea mai bună ca urmare a vaccinării.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse care au apărut în cursul studiilor clinice cu Cervarix au fost următoarele:

- ◆ Foarte frecvente (reacții adverse ce pot apărea la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin):
 - durere sau disconfort la locul injectării
 - roșeață sau umflare la locul injectării
 - durere de cap
 - dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune musculară (care nu este determinată de efort fizic)
 - oboseală

- ◆ Frecvente (reacții adverse ce pot apărea la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 doze de vaccin):
 - simptome gastrointestinale cuprinzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală
 - mâncărime, erupție cutanată eritematoasă, urticarie
 - dureri articulare
 - febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Mai puțin frecvente (reacții adverse ce pot apărea la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1000 doze de vaccin):
 - infecție a căilor respiratorii superioare (infecție la nivelul nasului, gâtului sau traheei)
 - amețeli
 - alte reacții la locul de injectare cum ar fi noduli duri, furnicături sau amorțeli

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul punerii pe piață a Cervarix includ:

- reacții alergice. Acestea pot fi recunoscute prin:
 - mâncărimi ale mâinilor și picioarelor,
 - umflături ale ochilor și feței,
 - dificultate în respirație sau la înghițire,
 - scădere bruscă a presiunii sângelui și pierderea conștienței.Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Totuși, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.
- umflare a ganglionilor de la gât, axilă sau din zona inghinală
- leșin, uneori însoțit de tremurături sau rigiditate.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cervarix

A nu se lăsa acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

| | |
|--|---------------|
| Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |
| Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3,4} | 20 micrograme |

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

| | |
|--|---------------|
| 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipid A (MPL) ³ | 50 micrograme |
|--|---------------|

³adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH)₃) în total 0,5 miligrame Al³⁺

⁴Proteina L1 sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus care utilizează celule Hi-5 Rix4446 derivate de la *Trichoplusia ni*.

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu (NaCl), dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (NaH₂PO₄·2 H₂O) și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Cervarix este o suspensie turbidă de culoare albă.

Cervarix este disponibil în seringi preumplute (0,5 ml) cu sau fără ace în ambalaje de 1 și 10 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

Luxembourg/Luxemburg

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu este utilizat până la sfârșitul acestei perioade, vaccinul trebuie aruncat.

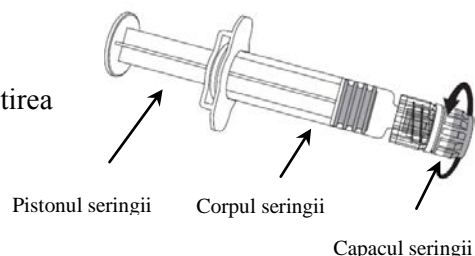
În timpul păstrării seringii, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

Înainte de administrare, conținutul seringii trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului prezentat în seringă preumplută

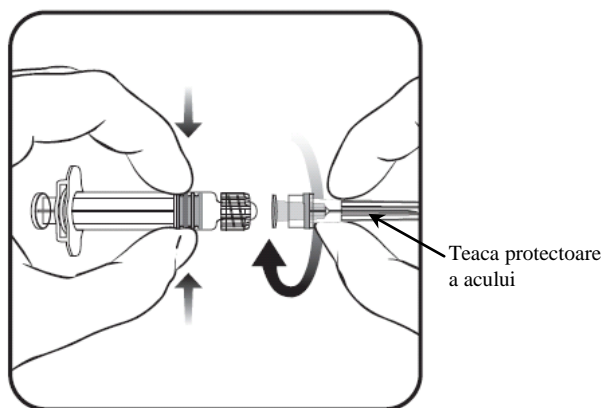
1. Ținând **corpul** seringii într-o mână (evitați să țineți pistonul seringii), deșurubați capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.



2. Pentru a atașa acul la seringă, rotiți acul pe seringă în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează.

3. Îndepărtați teaca protectoare a acului, care, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.

4. Administrați vaccinul.



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.