

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cervarix suspensão injetável

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV

<sup>2</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'-monofosforilo (MPL) <sup>3</sup>	50 microgramas
--	----------------

<sup>3</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligramas Al <sup>3+</sup> no total
---	--

<sup>4</sup>Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes de *Trichoplusia ni*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão branca e turva.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Cervarix é uma vacina para administração a partir dos 9 anos de idade para a prevenção das lesões pré-malignas anogenitais (colo do útero, vulva, vagina e ânus) e dos cancros do colo do útero e anal causalmente relacionados com determinados tipos oncogénicos de Papilomavírus Humano (HPV). Ver secções 4.4 e 5.1 para informações importantes acerca dos dados que suportam esta indicação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O esquema de vacinação depende da idade do indivíduo.

<b>Idade aquando a primeira dose (injeção)</b>	<b>Imunização e esquema</b>
Dos 9 aos 14 anos, inclusive*	Duas doses, cada de 0,5 ml. Administração da segunda dose entre os 5 e os 13 meses após a primeira dose.
Dos 15 anos em diante	Três doses, cada de 0,5 ml, aos 0, 1, 6 meses**

\* Se a segunda dose da vacina for administrada antes do 5º mês após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.

\*\* Se for necessário flexibilidade no calendário de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 1 e os 2,5 meses após a primeira dose e a terceira dose entre os 5 e os 12 meses após a primeira dose.

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço (ver secção 5.1).

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Cervarix completem o esquema de vacinação com Cervarix (ver secção 4.4).

*População pediátrica (crianças < 9 anos de idade)*

Não é recomendada a utilização de Cervarix em crianças com idade inferior a 9 anos devido à ausência de dados de segurança e imunogenicidade neste grupo etário.

#### Modo de administração

Cervarix destina-se a injeção por via intramuscular na região deltoide (ver também secções 4.4 e 4.5).

Cervarix não deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea (ver secção 4.4).

Se Cervarix for administrado na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão clínica e tratamento adequado, em caso de ocorrência de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção por agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia, movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

A administração de Cervarix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não constitui uma contraindicação para a imunização.

A vacina não deve, em circunstância alguma, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Cervarix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

Tal como com qualquer outra vacina, poderá não ser evidente uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

Cervarix apenas irá conferir proteção contra a patologia causada pelos tipos 16 e 18 do HPV e, em certa medida, contra a patologia causada por alguns outros tipos oncogénicos de HPV relacionados (ver secção 5.1). Por conseguinte, devem continuar a utilizar-se as precauções adequadas contra as doenças sexualmente transmissíveis.

A vacina destina-se exclusivamente a uso profilático e não tem efeito sobre as infeções ativas por HPV ou na doença clinicamente estabelecida. A vacina não demonstrou efeito terapêutico. A vacina não está, portanto, indicada no tratamento do cancro do colo do útero ou da neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões relacionadas com o HPV estabelecidas, nem de infeções existentes por HPV dos tipos incluídos na vacina ou não incluídos na vacina (ver secção 5.1 “Eficácia em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.”).

A vacinação não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Uma vez que nenhuma vacina é 100% eficaz e Cervarix não irá conferir proteção contra todos os tipos de HPV nem contra as infeções existentes por HPV, o rastreio de rotina ao colo do útero continua a ter uma importância crucial e deverá seguir as recomendações locais.

A duração da proteção não está totalmente estabelecida. A altura e a necessidade de dose(s) de reforço não foram estabelecidas.

Exceto para os indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana assintomáticos para os quais existe disponível informação de imunogenicidade limitada (ver secção 5.1), não existe informação sobre a utilização de Cervarix em indivíduos com deficiente resposta imunitária, tais como doentes sob terapêutica imunossupressora. Tal como com outras vacinas, poderá não ser evidente uma resposta imunitária adequada nestes indivíduos.

Não existe informação de segurança, de imunogenicidade ou de eficácia que justifique a permutabilidade de Cervarix por outras vacinas contra o HPV.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Em todos os estudos clínicos foram excluídos os indivíduos que receberam imunoglobulinas ou produtos derivados do sangue nos 3 meses anteriores à primeira dose da vacina.

##### Utilização com outras vacinas

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), sem interferência clinicamente relevante com resposta em anticorpos a todos os componentes de qualquer uma das vacinas. A administração sequencial da vacina combinada

dTpa-IPV seguida da administração de Cervarix um mês depois tendeu a originar GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiores, comparativamente a Cervarix isolado. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina combinada contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (Twinrix) ou com a vacina contra a hepatite B (ADNr) (Engerix B). A administração de Cervarix ao mesmo tempo que Twinrix não demonstrou interferência clinicamente relevante na resposta em anticorpos para os antígenos HPV e hepatite A. As concentrações médias geométricas de anticorpos anti-HBs foram significativamente inferiores na coadministração, mas a relevância clínica desta observação não é conhecida uma vez que a taxa de seroproteção permanece inalterada. A proporção de indivíduos que atingiram anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml foi de 98,3% para a administração concomitante e de 100% para a administração de Twinrix isolado. Foram observados resultados semelhantes quando Cervarix foi administrado concomitantemente com Engerix B, tendo 97,9% dos indivíduos atingido anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml, comparativamente a 100% para Engerix B administrado isoladamente.

Se a administração de Cervarix for na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em diferentes locais de injeção.

#### Utilização com contraceptivos hormonais

Nos estudos clínicos, aproximadamente 60% das mulheres que administraram Cervarix utilizavam contraceptivos hormonais. Não há evidência de que a utilização de contraceptivos hormonais tenha impacto na eficácia de Cervarix.

#### Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Ver secção 4.4.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não foram realizados estudos específicos com a vacina em mulheres grávidas. A informação referente a mulheres grávidas obtida no âmbito dos registos de gravidez, estudos epidemiológicos e exposição inadvertida durante os ensaios clínicos não é suficiente para concluir se a vacinação com Cervarix afeta ou não o risco de exposição adversa na gravidez, incluindo aborto espontâneo.

No entanto, durante o programa de desenvolvimento clínico, foi notificado um total de 10.476 gravidezes incluindo 5.387 em mulheres vacinadas com Cervarix. Globalmente, as proporções em que a gravidez teve consequências específicas (por exemplo, lactente normal, lactentes com anomalias, incluindo anomalias congénitas, parto prematuro e aborto espontâneo) foram idênticas entre os grupos de tratamento.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a administração de Cervarix durante a gravidez. As mulheres grávidas ou a tentarem engravidar são aconselhadas a adiar ou a interromper a vacinação até ao término da gravidez.

#### Amamentação

O efeito nos lactentes da administração materna de Cervarix não foi avaliado nos estudos clínicos.

Cervarix deve apenas ser administrado durante o aleitamento quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos.

## Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade disponível.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem temporariamente afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### **Resumo do perfil de segurança**

Nos estudos clínicos que incluíram raparigas e mulheres com idades dos 10 aos 72 anos (das quais 79,2% tinham 10-25 anos no momento da inclusão), Cervarix foi administrado a 16.142 participantes femininas, enquanto que 13.811 participantes femininas receberam o controlo. Estas participantes femininas foram seguidas quanto a acontecimentos adversos graves durante todo o período de estudo. Num sub-grupo pré-definido de indivíduos (Cervarix = 8.130 versus controlo = 5.786), os acontecimentos adversos foram seguidos durante 30 dias após cada injeção. Em dois estudos clínicos que incluíram indivíduos do sexo masculino com idades entre os 10 e os 18 anos, Cervarix foi administrado a 2.617 participantes masculino se foram seguidos com vigilância ativa de segurança.

A reação adversa observada com maior frequência após administração da vacina foi dor no local da injeção, que ocorreu após 78% de todas as doses. A maioria destas reações foi de gravidade ligeira a moderada e não foi de longa duração.

#### **Lista em formato tabelar das reações adversas**

As reações adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência.

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Ensaio clínico</b>		
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Comichão/prurido, erupções cutâneas, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço; fadiga
	Frequentes	Febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

	Pouco frequentes	Outras reações no local da injeção, tais como endurecimento, parestesia local
<b>Experiência de pós-comercialização</b>		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida*	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida*	Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida*	Doenças do sistema nervoso Síncope ou resposta vasovagal a injeções, por vezes acompanhada de movimentos tonicoclónicos (ver secção 4.4)

\* Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente, não é possível estimar com certeza as suas frequências

Nos ensaios clínicos, foi observado um perfil de segurança semelhante nos indivíduos com infeção por HPV existente ou anterior, comparativamente aos indivíduos negativos para o ADN do HPV oncogénico ou seronegativos para os anticorpos HPV-16 e HPV-18.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não foram descritos casos de sobredosagem.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, Vacinas contra o papilomavírus, código ATC: J07BM02

#### Mecanismo de ação

Cervarix é uma vacina recombinante não infecciosa com adjuvante preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da principal proteína L1 da cápside dos tipos de HPV oncogénicos 16 e 18. Uma vez que as VLPs não contêm ADN viral não podem infetar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Estudos em animais demonstraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é largamente mediada pelo desenvolvimento da resposta imunitária humoral.

Estima-se que os HPV-16 e HPV-18 sejam responsáveis por cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero, 90% de casos de cancro do ânus, 70% dos casos de neoplasia intraepitelial da vagina e da vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% dos casos de neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3) relacionados com o HPV.

Há outros tipos de HPV oncogénicos, que também causam cancros anogenitais (cerca de 30%). Os HPV-45, -31 e -33 são os 3 mais frequentes tipos de HPV não incluídos na vacina identificados no carcinoma das células escamosas do colo do útero (12,1%) e no adenocarcinoma (8,5%).

Na secção 4.1, o termo “lesões pré-malignas anogenitais” corresponde a Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau (CIN2/3), neoplasia intraepitelial da vulva de alto grau (VIN2/3), neoplasia intraepitelial da vagina de alto grau (VaIN2/3) e neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3).

#### Estudos clínicos

### Eficácia clínica em mulheres dos 15 aos 25 anos de idade

A eficácia de Cervarix foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase II e III, controlados, em dupla ocultação e com aleatorização, que incluíram um total de 19.778 mulheres dos 15 aos 25 anos.

O ensaio clínico de fase II (estudo 001/007) incluiu apenas mulheres que:

- Eram negativas para o ADN do HPV oncogénico dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- Eram seronegativas para o HPV-16 e HPV-18 e
- Tinham citologia normal

O objetivo primário de eficácia foi a incidência de infeção com HPV-16 e/ou HPV-18. A infeção persistente aos doze meses foi avaliada como objetivo de eficácia adicional.

O ensaio clínico de fase III (estudo 008) incluiu mulheres sem rastreio prévio para a presença de infeção por HPV, i.e., independentemente da citologia, HPV serológico e ADN HPV basais.

O objetivo primário de eficácia foi CIN2+ associado a HPV-16 e/ou HPV-18 (HPV-16/18). A Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grau 2 e 3 (CIN2/3) e o adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo do útero foram utilizados nos ensaios clínicos como marcadores indiretos de cancro do colo do útero.

Os objetivos secundários incluíram a infeção persistente aos 6 e aos 12 meses.

A infeção persistente com duração de pelo menos 6 meses também mostrou ser um marcador indireto relevante para o cancro do colo do útero nas mulheres dos 15 aos 25 anos de idade.

### Eficácia profilática contra a infeção por HPV-16/18 numa população sem infeção pré-existente pelos tipos de HPV oncogénico

No estudo 001 as mulheres (N=1.113) foram vacinadas e avaliadas quanto à eficácia até ao mês 27. Um sub-grupo de mulheres (N=776) vacinadas no estudo 001 foi seguido no estudo 007 até 6,4 anos (aproximadamente 77 meses) após a primeira dose (seguimento médio de 5,9 anos). No estudo 001 ocorreram cinco casos de infeção persistente aos 12 meses por HPV-16/18 (4 por HPV-16; 1 por HPV-18) no grupo controlo e um caso de HPV-16 no grupo vacinado. No estudo 007, a eficácia de Cervarix contra a infeção persistente aos 12 meses por HPV-16/18, foi de 100% (IC 95%: 80,5; 100). Ocorreram dezasseis casos de infeção persistente por HPV-16 e cinco casos de infeção persistente por HPV-18, todos no grupo controlo.

No estudo HPV-023, indivíduos da coorte do Brasil (N=437) do estudo 001/007 foram seguidos, em média, durante 8,9 anos (desvio padrão de 0,4 anos) após a primeira dose. Ao final do estudo, não ocorreram casos de infeção ou de lesões histopatológicas associados com HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina no estudo HPV-023. No grupo do placebo, ocorreram 4 casos de infeção persistente aos 6 meses e 1 caso de infeção persistente aos 12 meses. O estudo não estava potenciado para demonstrar uma diferença entre o grupo da vacina e o grupo placebo para estes objetivos.

### Eficácia profilática contra o HPV-16/18 nas mulheres sem infeção pré-existente pelo HPV-16 e/ou HPV-18

No estudo HPV-008, as análises primárias de eficácia foram conduzidas na coorte segundo o protocolo (*According to Protocol cohort- ATP*) (coorte ATP: incluindo mulheres que receberam 3 doses de vacina e eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV considerado na análise). Esta coorte incluiu mulheres com citologia normal ou de baixo grau à entrada do estudo e excluiu apenas mulheres com citologia de alto grau (0,5% da população total). A contagem de casos para a coorte ATP teve início no dia 1 após a terceira dose de vacina.

Globalmente, 74% das mulheres incluídas não apresentava infeção por qualquer dos dois tipos de HPV-16 e HPV-18 (ou seja, eram ADN negativas e seronegativas no início do estudo).



Foram realizadas duas análises no ensaio clínico HPV-008: uma análise desencadeada por acontecimentos realizada quando fossem acumulados pelo menos 36 casos de CIN2+ associados a HPV-16/18 na coorte ATP e uma análise de fim do ensaio clínico.

A eficácia da vacina contra o objetivo primário CIN2+ encontra-se na Tabela 1. Numa análise suplementar, foi avaliada a eficácia da vacina contra CIN3+ relacionados com HPV-16/18.

**Tabela 1: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 (coorte ATP)**

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlo (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluindo 4 casos de CIN2+ e 2 casos de CIN3+ em que foi identificado outro tipo de HPV oncogénico na lesão, concomitantemente com HPV-16 ou HPV-18. Estes casos são excluídos na análise de atribuição de tipo de HPV (ver Tabela seguinte).  
<sup>(3)</sup> tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3

Na análise desencadeada por acontecimentos, a eficácia foi de 92,9% (IC 96,1%:79,9;98,3) contra CIN2+ e de 80% (IC 96,1%: 0,3;98,1) contra CIN3+. Além disso, a eficácia estatisticamente significativa da vacina foi demonstrada individualmente contra CIN2+ associados a HPV-16 e HPV-18.

A investigação adicional dos casos com tipos múltiplos de HPV considerou os tipos de HPV detetados através de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) em pelo menos uma das duas amostras citológicas anteriores, para além dos tipos detetados na lesão, para distinguir o(s) tipo(s) de HPV com maior probabilidade de serem responsáveis pela lesão (atribuição do tipo de HPV). Esta análise *post-hoc* excluiu casos (no grupo da vacina e no grupo de controlo) que não foram considerados como estando causalmente associados com as infeções por HPV-16 ou HPV-18 adquiridas durante o ensaio.

Com base na análise *post-hoc* de atribuição do tipo de HPV, houve 1 caso de CIN2+ no grupo da vacina versus 92 casos no grupo de controlo (Eficácia de 98,9% (IC 95%: 93,8; 100)) e nenhum caso CIN3+ no grupo da vacina versus 22 casos no grupo de controlo (Eficácia de 100% (IC 95%: 81,8; 100)) na análise de fim do ensaio clínico.

Na análise desencadeada por acontecimentos, a eficácia da vacina contra CIN1 associado a HPV 16/18 observada na coorte ATP foi de 94,1% (IC 96,1%: 83,4;98,5). A eficácia da vacina contra CIN1+ associados a HPV 16/18, observada na coorte ATP foi de 91,7% (IC 96,1%: 82,4;96,7). Na análise de fim do ensaio clínico, a eficácia da vacina contra CIN1 associado a HPV 16/18 observada na coorte ATP foi de 92,8% (IC 95%: 87,1;96,4).

Na análise de fim do ensaio clínico, verificaram-se 2 casos de VIN2+ ou VaIN2+ associados com o HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina e 7 casos no grupo de controlo, na coorte ATP. O estudo não estava potenciado para demonstrar uma diferença entre a vacina e o grupo de controlo para estes objetivos.

A eficácia da vacina contra os objetivos virológicos (infeção persistente aos 6 meses e aos 12 meses) associados a HPV-16/18, observada na coorte ATP no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2: Eficácia da vacina relativamente aos objetivos virológicos associados a HPV-16/18 (coorte ATP)**

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlo (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
<b>Infeção persistente aos 6 meses</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infeção persistente aos 12 meses</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3

Os resultados de eficácia na análise desencadeada por acontecimentos foram de 94,3% (IC 96,1%: 91,5;96,3) contra a infeção persistente aos 6 meses e de 91,4% (IC 96,1%: 89,4;95,4) contra a infeção persistente aos 12 meses.

Eficácia contra HPV-16/18 em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV para os quais as participantes eram positivas para o ADN do HPV no início do estudo. Contudo, as participantes já infetadas (positivas para o ADN de HPV) com um dos tipos de HPV da vacina, previamente à vacinação, ficaram protegidas da doença clínica causada pelo outro tipo de HPV.

Eficácia contra os tipos 16 e 18 de HPV em mulheres com e sem infeção ou doença anterior

A coorte total vacinada (*Total Vaccinated Cohort - TVC*) incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte incluiu mulheres com ou sem infeção atual e/ou anterior por HPV. A contagem de casos para o TVC teve início no dia 1 após a primeira dose. As eficácias estimadas são mais baixas no TVC, dado que esta coorte inclui mulheres com infeções/lesões pré-existentes, para as quais não se prevê que Cervarix tenha impacto. O TVC pode aproximar-se à população geral de mulheres na faixa etária dos 15-25 anos.

A eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 e observadas no TVC no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 (TVC)**

Objetivo HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Controlo (N = 8708)	% de eficácia (IC 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> TVC: inclui todos os indivíduos vacinados (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte inclui mulheres com infeções/lesões pré-existentes  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1

A eficácia da vacina contra os objetivos virológicos (infeção persistente aos 6 meses e aos 12 meses) associados a HPV-16/18, observada no TVC no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4: Eficácia da vacina relativamente aos objetivos virológicos associados a HPV-16/18 (TVC)**

Objetivo HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infeção persistente aos 6 meses	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infeção persistente aos 12 meses	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> TVC: inclui todos os indivíduos vacinados (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo.  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1

#### Impacto global da vacina no peso da patologia do colo do útero causada pelo HPV

No estudo HPV-008, foi comparada a incidência de lesões do colo do útero de alto grau entre o grupo do placebo e da vacina, independentemente do tipo de ADN de HPV da lesão. Nas coortes TVC e TVC sem infeção anterior, foi demonstrada a eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau no final do ensaio clínico (Tabela 5).

O TVC sem infeção anterior é um subgrupo do TVC, que inclui mulheres com citologia normal e que eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.

**Tabela 5: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, independentemente do tipo de ADN de HPV na lesão**

	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(3)</sup>				% de eficácia (IC 95%)
	Cervarix		Controlo		
	N	Casos	N	Casos	
<b>CIN2+</b>					
TVC sem infeção anterior <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC sem infeção anterior <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = número de indivíduos incluídos em cada grupo					
<sup>(1)</sup> TVC sem infeção anterior: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) que apresentavam citologia normal, eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.					
<sup>(2)</sup> TVC: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo.					
<sup>(3)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1					

Na análise de fim do ensaio clínico, Cervarix reduziu os procedimentos terapêuticos definitivos para o colo do útero (incluindo ansa diatérmica [*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP], conização a frio e procedimentos com laser) em 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) no TVC sem infeção anterior e em 33,2% (IC 95%: 20,8;43,7) no TVC.

#### Eficácia protetora cruzada

Foi avaliada a eficácia protetora cruzada de Cervarix contra os objetivos histopatológicos e virológicos (infeção persistente) no estudo HPV-008 para 12 tipos de HPV oncogénicos não incluídos na vacina. O estudo não estava potenciado para avaliar a eficácia contra a doença causada por cada tipo individual de HPV. A análise contra o objetivo primário foi confundida por coinfeções múltiplas nas lesões CIN2+. Ao contrário dos objetivos histopatológicos, os objetivos virológicos são menos confundidos pelas infeções múltiplas.

Os HPV-31, 33 e 45 mostraram uma proteção cruzada consistente para os objetivos de infeção persistente aos 6 meses e CIN2+ em todas as coortes do estudo.

No final do ensaio clínico, eficácia da vacina contra a infeção persistente aos 6 meses e CIN2+ associados aos tipos oncogénicos de HPV não incluídos na vacina individualmente é apresentada na Tabela 6 (coorte ATP).

**Tabela 6: Eficácia da vacina para os tipos oncogênicos de HPV não incluídos na vacina**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipo de HPV	Infecção persistente aos 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n	n		n	n	
<b>Tipos relacionados com o HPV-16 (espécies A9)</b>						
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)
<b>Tipos relacionados com o HPV-18 (espécies A7)</b>						
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)
<b>Outros tipos</b>						
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= número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas ao mês 0 e ao mês 6 para o tipo de HPV relevante.  
 Foram calculados os limites do intervalo de confiança em torno da eficácia da vacina. Quando se inclui o valor zero, ou seja, quando o limite inferior do IC é < 0, a eficácia não é considerada como sendo estatisticamente significativa.  
 A eficácia contra CIN3 foi apenas demonstrada para o HPV-31 e não houve evidência de proteção contra AIS para qualquer tipo de HPV.

### Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade e superior

A eficácia clínica de Cervarix foi avaliada num ensaio clínico, em dupla ocultação, com aleatorização de fase III (HPV-015) que incluiu um total de 5778 mulheres com 26-72 anos de idade (mediana: 37,0 anos). O estudo foi realizado na América do Norte, América Latina, Ásia Pacífico e Europa. Foi realizada uma análise final aquando da conclusão do estudo, 7 anos após a primeira vacinação. O objetivo primário foi uma combinação do objetivo histopatológico e virológico: infecção persistente aos 6 meses e/ou CIN1+relacionados com HPV16/18. A análise primária de eficácia foi realizada na coorte ATP para a eficácia e no TVC que incluía um subgrupo de até 15% de mulheres com história de infecção ou doença associada com o HPV (definidas como dois ou mais esfregaços anormais consecutivos, colposcopia anormal ou biopsia ou tratamento do colo do útero anormal após os resultados da colposcopia ou esfregaço). A inclusão deste subgrupo permitiu avaliar a eficácia profilática numa população que se considera refletir o cenário do mundo real, uma vez que as mulheres adultas são o grupo etário geralmente direcionado para o rastreio do colo do útero.

A eficácia da vacina na conclusão do estudo encontra-se resumida na tabela seguinte.

Não existe evidência se a prevenção da infecção persistente com duração de pelo menos 6 meses é um marcador indireto relevante para a prevenção do cancro do colo do útero em mulheres com idade igual e superior a 26 anos.

**Tabela 7 – Eficácia da vacina na conclusão do estudo do estudo HPV-015**

Objetivo	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervari x	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)	Cervarix	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
IP 6M e/ou CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
IP 6M	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
IP 6M em indivíduos seropositivos apenas na linha basal	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Eficácia protetora cruzada</b>						
HPV-31 IP 6M	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 IP 6M	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)

N = números de indivíduos em cada grupo  
n = número de indivíduos que notificaram pelo menos um acontecimento em cada grupo  
IP 6M = infecção persistente aos 6 meses  
IC = Intervalo de Confiança  
ASC-US = *Atypical Cells of Undetermined Significance Undetermined Significance* - células atípicas de significado indeterminado (citologia anormal)  
<sup>(1)</sup> 3 doses de vacina, ADN negativas e seronegativas ao mês 0 (exceto se especificado) e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> pelo menos uma dose de vacina, independentemente do estado quanto ao ADN de HPV e estado serológico (exceto se especificado) ao mês 0. Inclui 15% de indivíduos com história prévia de doença/infecção por HPV

A eficácia contra  $\geq$ ASC-US (citologia anormal) associadas com tipos oncogénicos não incluídos na vacina foi de 37,2% (IC 96,2% [21,3; 50,1]) (ATP).

A eficácia contra CIN1+ independentemente do tipo de HPV detetado na lesão foi de 22,9% (IC 96,2% [4,8; 37,7]) (TVC).

Nas participantes com idade igual e superior a 25 anos que eram AND positivas e/ou com citologia anormal à entrada do estudo não houve evidência de proteção contra a doença causada por HPV.

### Imunogenicidade

#### Resposta imunitária a Cervarix após o esquema de vacinação primário

Para as vacinas contra o HPV, não foi identificado um nível mínimo de anticorpos associado à proteção contra a CIN de grau 2 ou 3 ou contra a infecção persistente relacionada com os tipos de HPV da vacina.

A resposta dos anticorpos ao HPV-16 e HPV-18 foi medida por um tipo específico direto de ELISA (versão 2, metodologia MedImmune, modificada pela GSK) que demonstrou correlação com o doseamento por neutralização baseado no pseudo-virião (PBNA).

A imunogenicidade induzida pelas três doses de Cervarix foi avaliada em 5.465 participantes femininos dos 9 aos 55 anos de idade e mais de 800 participantes masculinos dos 10 aos 18 anos de idade.

Nos ensaios clínicos, um mês após a terceira dose, mais de 99% das participantes inicialmente seronegativas apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV. Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de IgG induzidos pela vacina eram muito superiores aos títulos observados nas mulheres previamente infetadas mas com infecção por HPV erradicada (infecção natural). As participantes inicialmente seropositivas e seronegativas atingiram títulos semelhantes após vacinação.

#### Persistência da resposta imunitária a Cervarix

O estudo 001/007, que incluiu mulheres dos 15 aos 25 anos de idade na altura da vacinação, avaliou a resposta imunitária contra o HPV-16 e HPV-18 até aos 76 meses após a administração da primeira dose da vacina. O estudo 023 (um subgrupo do estudo 001/007) continuou a avaliar a resposta imunitária até aos 113 meses. 92 indivíduos no grupo da vacina apresentavam dados de imunogenicidade no intervalo [M107-M113] após a primeira dose da vacina com uma mediana de seguimento de 8,9 anos. Destes indivíduos, 100% (IC 95%: 96,1%; 100) continuavam seropositivos para o HPV-16 e HPV-18 pelo ensaio de ELISA.

Os GMT de IgG induzidos pela vacina para ambos HPV-16 e HPV 18 atingiram o valor máximo ao mês 7 e depois diminuíram até estabilizarem do mês 18 até ao intervalo [M107-M113], com GMT por ELISA para o HPV-16 e HPV-18 de pelo menos ainda 10 vezes superiores aos GMT por ELISA observados em mulheres que erradicaram uma infecção natural por HPV.

No estudo 008, a imunogenicidade até ao mês 48 foi semelhante à resposta observada no estudo 001. Observou-se um perfil cinético semelhante com os anticorpos neutralizantes.

Num outro ensaio clínico (estudo 014) realizado em mulheres com idades dos 15 aos 55 anos, todas seroconverteram para ambos os tipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7). 470 participantes (142 com 15-25 anos de idade, 172 com 26-45 anos de idade e 156 com 46-55 anos de idade) que finalizaram o estudo HPV-014 e às quais foi administrado o esquema de 3 doses, foram seguidas durante um período até 10 anos na extensão do estudo HPV-60. Dez anos após a administração da primeira dose, 100% das participantes no grupo dos 15-25 anos, 99,2% no grupo dos 26-45 anos e 96,3% no grupo dos 46-55 anos continuavam ainda seropositivas para o HPV-16 e 99,2%, 93,7% e 83,8% para o HPV-18, respetivamente. Em todos os grupos etários, os GMTs permaneciam pelo menos 5- a 32- vezes para o HPV-16 e 3- a 14- vezes para o HPV18 acima dos obtidos nas mulheres que eliminaram a infecção naturalmente para ambos os antigénios.

#### Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

No estudo 024 (um subgrupo do estudo 001/007), foi administrada uma dose de carga (*challenge*) de Cervarix a 65 indivíduos, com um intervalo médio de 6,8 anos após a administração da primeira dose de vacina. Observou-se uma resposta imunitária anamnésica para o HPV-16 e HPV-18 (através de ELISA) uma semana e um mês após a dose de carga, os GMTs um mês após a dose de carga ultrapassaram os observados um mês após a vacinação primária com 3 doses.

#### Ligação entre a eficácia de Cervarix nas mulheres adultas jovens e nas adolescentes

Numa análise agrupada (HPV-029, -30 e -48), 99,7% e 100% das participantes femininas com 9 anos de idade apresentavam seroconversão para os tipos 16 e 18 de HPV, respetivamente, após a terceira dose (no mês 7) com GMT 1,4 vezes e 2,4 vezes superiores, no mínimo, comparativamente a participantes femininas com idades entre 10-14 anos e 15 aos 25 anos de idade, respetivamente.

Em dois estudos clínicos (HPV-012 e -13) realizados em raparigas com idades entre os 10 e os 14 anos, todas as participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV, após a terceira dose (no mês 7), com GMT 2 vezes superiores, no mínimo, comparativamente a mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos.

Em ensaios clínicos (HPV-070 e HPV-048) realizados em raparigas dos 9 aos 14 anos de idade às quais foi administrado o esquema de 2 doses (0, 6 meses ou 0,12 meses) e em mulheres jovens com 15-25 anos de idade às quais Cervarix foi administrado de acordo com o esquema padrão aos 0, 1, 6 meses, todos os indivíduos apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV um mês após a segunda dose. A resposta imunitária após as 2 doses nas raparigas dos 9 aos 14 anos de idade não foi inferior à resposta após as 3 doses nas mulheres dos 15 aos 25 anos de idade.

A eficácia de Cervarix em raparigas dos 9 aos 14 anos de idade é inferida com base nestes resultados de imunogenicidade.

#### Duração da resposta imunitária em mulheres com 26 anos de idade e superior

No estudo de Fase III (HPV-015) realizado em mulheres com 26 anos e superior, todas as participantes tinham seroconvertido um mês após a terceira dose. No ponto relativo ao mês 84, isto é, 78 meses após a finalização do esquema de vacinação completo, 99,3% e 95,9% das mulheres inicialmente seronegativas permaneciam seropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18, respetivamente. Todas as mulheres inicialmente seropositivas permaneciam seropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18. Os títulos de anticorpos atingiram o valor máximo ao mês 7, depois diminuíram gradualmente até o mês 18 e estabilizaram atingindo um planalto até ao mês 84.

#### Imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino dos 10 aos 18 anos de idade

A imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino foi avaliada em 2 ensaios clínicos HPV-011 (N=173) e HPV-040 (N=556). Os dados demonstraram uma imunogenicidade comparável em participantes masculinos e femininos. No estudo HPV-011, todos os participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV e os níveis de GMT não foram inferiores aos observados em mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos no estudo HPV-012.

#### Ligação entre a eficácia clínica contra as lesões anais e o cancro

Não foram realizados estudos de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus com Cervarix. Contudo, os estudos realizados em raparigas com idades entre os 9 e os 14 anos (estudo HPV-071) e em mulheres com idades entre os 18 e os 45 anos (estudo HPV-010) demonstraram consistentemente uma resposta imunitária superior com Cervarix do que com o comparador para o qual a informação de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus são conclusivas e demonstram proteção.

#### Imunogenicidade em mulheres com infeção pelo HIV

No estudo HPV-020, realizado na África do Sul, Cervarix foi administrado a 22 indivíduos não infetados pelo VIH e a 42 indivíduos infetados pelo VIH (estadio clínico I da OMS; coorte ATP para a imunogenicidade). Todos os indivíduos eram seropositivos para o HPV16 e 18 pelo ensaio ELISA um mês após a terceira dose (no mês 7) e a seropositividade para o HPV16 e 18 foi mantida até ao mês 12. Os GMTs pareceram ser inferiores no grupo infetado pelo VIH (sem sobreposição do intervalo de confiança de 95%). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Não foram determinados os anticorpos funcionais. Não existe informação sobre a proteção contra a infeção persistente ou lesões pré-cancerosas entre as mulheres infetadas pelo VIH.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**



Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até final do período de lactação).

Os dados serológicos sugerem a transferência de anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18 através do leite, durante o período de lactação no rato. Contudo, desconhece-se se os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio (NaCl)  
Fosfato monossódico di-hidratado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O)  
Água para preparações injetáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível.

Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada, a vacina deve ser eliminada.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de suspensão num frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 1 dose com rolha (borracha butílica)

Embalagens de 1, 10 e 100 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico.  
Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/419/001  
EU/1/07/419/002  
EU/1/07/419/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2007  
Data da última renovação: 17 de setembro de 2012

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cervarix suspensão injetável, multidose

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV

<sup>2</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'-monofosforilo (MPL) <sup>3</sup>	50 microgramas
--	----------------

<sup>3</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligramas Al <sup>3+</sup> no total
---	--

<sup>4</sup>Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes de *Trichoplusia ni*.

Este é um recipiente multidose. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão branca e turva.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Cervarix é uma vacina para administração a partir dos 9 anos de idade para a prevenção das lesões pré-malignas anogenitais (colo do útero, vulva, vagina e ânus) e dos cancros do colo do útero e anal causalmente relacionados com determinados tipos oncogénicos de Papilomavírus Humano (HPV). Ver secções 4.4 e 5.1 para informações importantes acerca dos dados que suportam esta indicação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

O esquema de vacinação depende da idade do indivíduo.

<b>Idade aquando a primeira dose (injeção)</b>	<b>Imunização e esquema</b>
Dos 9 aos 14 anos, inclusive*	Duas doses, cada de 0,5 ml. Administração da segunda dose entre os 5 e os 13 meses após a primeira dose.
Dos 15 anos em diante	Três doses, cada de 0,5 ml, aos 0, 1, 6 meses**

\* Se a segunda dose da vacina for administrada antes do 5º mês após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.

\*\* Se for necessário flexibilidade no calendário de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 1 e os 2,5 meses após a primeira dose e a terceira dose entre os 5 e os 12 meses após a primeira dose.

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço (ver secção 5.1).

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Cervarix completem o esquema de vacinação com Cervarix (ver secção 4.4).

*População pediátrica (crianças < 9 anos de idade)*

Não é recomendada a utilização de Cervarix em crianças com idade inferior a 9 anos devido à ausência de dados de segurança e imunogenicidade neste grupo etário.

#### Modo de administração

Cervarix destina-se a injeção por via intramuscular na região deltoide (ver também secções 4.4 e 4.5).

Cervarix não deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea (ver secção 4.4).

Se Cervarix for administrado na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão clínica e tratamento adequado, em caso de ocorrência de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção por agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia, movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

A administração de Cervarix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não constitui uma contraindicação para a imunização.

A vacina não deve, em circunstância alguma, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Cervarix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

Tal como com qualquer outra vacina, poderá não ser evidente uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

Cervarix apenas irá conferir proteção contra a patologia causada pelos tipos 16 e 18 do HPV e, em certa medida, contra a patologia causada por alguns outros tipos oncogénicos de HPV relacionados (ver secção 5.1). Por conseguinte, devem continuar a utilizar-se as precauções adequadas contra as doenças sexualmente transmissíveis.

A vacina destina-se exclusivamente a uso profilático e não tem efeito sobre as infeções ativas por HPV ou na doença clinicamente estabelecida. A vacina não demonstrou efeito terapêutico. A vacina não está, portanto, indicada no tratamento do cancro do colo do útero ou da neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões relacionadas com o HPV estabelecidas, nem de infeções existentes por HPV dos tipos incluídos na vacina ou não incluídos na vacina (ver secção 5.1 “Eficácia em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.”).

A vacinação não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Uma vez que nenhuma vacina é 100% eficaz e Cervarix não irá conferir proteção contra todos os tipos de HPV nem contra as infeções existentes por HPV, o rastreio de rotina ao colo do útero continua a ter uma importância crucial e deverá seguir as recomendações locais.

A duração da proteção não está totalmente estabelecida. A altura e a necessidade de dose(s) de reforço não foram estabelecidas.

Exceto para os indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana assintomáticos para os quais existe disponível informação de imunogenicidade limitada (ver secção 5.1), não existe informação sobre a utilização de Cervarix em indivíduos com deficiente resposta imunitária, tais como doentes sob terapêutica imunossupressora. Tal como com outras vacinas, poderá não ser evidente uma resposta imunitária adequada nestes indivíduos.

Não existe informação de segurança, de imunogenicidade ou de eficácia que justifique a permutabilidade de Cervarix por outras vacinas contra o HPV.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Em todos os estudos clínicos foram excluídos os indivíduos que receberam imunoglobulinas ou produtos derivados do sangue nos 3 meses anteriores à primeira dose da vacina.

##### Utilização com outras vacinas

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), sem interferência clinicamente relevante com resposta em anticorpos a todos os componentes de qualquer uma das vacinas. A administração sequencial da vacina combinada

dTpa-IPV seguida da administração de Cervarix um mês depois tendeu a originar GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiores, comparativamente a Cervarix isolado. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina combinada contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (Twinrix) ou com a vacina contra a hepatite B (ADNr) (Engerix B). A administração de Cervarix ao mesmo tempo que Twinrix não demonstrou interferência clinicamente relevante na resposta em anticorpos para os antígenos HPV e hepatite A. As concentrações médias geométricas de anticorpos anti-HBs foram significativamente inferiores na coadministração, mas a relevância clínica desta observação não é conhecida uma vez que a taxa de seroproteção permanece inalterada. A proporção de indivíduos que atingiram anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml foi de 98,3% para a administração concomitante e de 100% para a administração de Twinrix isolado. Foram observados resultados semelhantes quando Cervarix foi administrado concomitantemente com Engerix B, tendo 97,9% dos indivíduos atingido anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml, comparativamente a 100% para Engerix B administrado isoladamente.

Se a administração de Cervarix for na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em diferentes locais de injeção.

#### Utilização com contraceptivos hormonais

Nos estudos clínicos, aproximadamente 60% das mulheres que administraram Cervarix utilizavam contraceptivos hormonais. Não há evidência de que a utilização de contraceptivos hormonais tenha impacto na eficácia de Cervarix.

#### Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Ver secção 4.4.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não foram realizados estudos específicos com a vacina em mulheres grávidas. A informação referente a mulheres grávidas obtida no âmbito dos registos de gravidez, estudos epidemiológicos e exposição inadvertida durante os ensaios clínicos não é suficiente para concluir se a vacinação com Cervarix afeta ou não o risco de exposição adversa na gravidez, incluindo aborto espontâneo.

No entanto, durante o programa de desenvolvimento clínico, foi notificado um total de 10.476 gravidezes incluindo 5.387 em mulheres vacinadas com Cervarix. Globalmente, as proporções em que a gravidez teve consequências específicas (por exemplo, lactente normal, lactentes com anomalias, incluindo anomalias congénitas, parto prematuro e aborto espontâneo) foram idênticas entre os grupos de tratamento.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a administração de Cervarix durante a gravidez. As mulheres grávidas ou a tentarem engravidar são aconselhadas a adiar ou a interromper a vacinação até ao término da gravidez.

#### Amamentação

O efeito nos lactentes da administração materna de Cervarix não foi avaliado nos estudos clínicos.

Cervarix deve apenas ser administrado durante o aleitamento quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos.

## Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade disponível.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem temporariamente afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### **Resumo do perfil de segurança**

Nos estudos clínicos que incluíram raparigas e mulheres com idades dos 10 aos 72 anos (das quais 79,2% tinham 10-25 anos no momento da inclusão), Cervarix foi administrado a 16.142 participantes femininas, enquanto que 13.811 participantes femininas receberam o controlo. Estas participantes femininas foram seguidas quanto a acontecimentos adversos graves durante todo o período de estudo. Num sub-grupo pré-definido de indivíduos (Cervarix = 8.130 versus controlo = 5.786), os acontecimentos adversos foram seguidos durante 30 dias após cada injeção. Em dois estudos clínicos que incluíram indivíduos do sexo masculino com idades entre os 10 e os 18 anos, Cervarix foi administrado a 2.617 participantes masculino se foram seguidos com vigilância ativa de segurança.

A reação adversa observada com maior frequência após administração da vacina foi dor no local da injeção, que ocorreu após 78% de todas as doses. A maioria destas reações foi de gravidade ligeira a moderada e não foi de longa duração.

#### **Lista em formato tabelar das reações adversas**

As reações adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência.

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Ensaio clínico</b>		
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Comichão/prurido, erupções cutâneas, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço; fadiga
	Frequentes	Febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

	Pouco frequentes	Outras reações no local da injeção, tais como endurecimento, parestesia local
<b>Experiência de pós-comercialização</b>		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida*	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida*	Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida*	Doenças do sistema nervoso Síncope ou resposta vasovagal a injeções, por vezes acompanhada de movimentos tonicoclónicos (ver secção 4.4)

\* Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente, não é possível estimar com certeza as suas frequências

Nos ensaios clínicos, foi observado um perfil de segurança semelhante nos indivíduos com infeção por HPV existente ou anterior, comparativamente aos indivíduos negativos para o ADN do HPV oncogénico ou seronegativos para os anticorpos HPV-16 e HPV-18.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não foram descritos casos de sobredosagem.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, Vacinas contra o papilomavírus, código ATC: J07BM02

#### Mecanismo de ação

Cervarix é uma vacina recombinante não infecciosa com adjuvante preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da principal proteína L1 da cápside dos tipos de HPV oncogénicos 16 e 18. Uma vez que as VLPs não contêm ADN viral não podem infetar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Estudos em animais demonstraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é largamente mediada pelo desenvolvimento da resposta imunitária humoral.

Estima-se que os HPV-16 e HPV-18 sejam responsáveis por cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero, 90% de casos de cancro do ânus, 70% dos casos de neoplasia intraepitelial da vagina e da vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% dos casos de neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3) relacionados com o HPV.

Há outros tipos de HPV oncogénicos, que também causam cancros anogenitais (cerca de 30%). Os HPV-45, -31 e -33 são os 3 mais frequentes tipos de HPV não incluídos na vacina identificados no carcinoma das células escamosas do colo do útero (12,1%) e no adenocarcinoma (8,5%).

Na secção 4.1, o termo “lesões pré-malignas anogenitais” corresponde a Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau (CIN2/3), neoplasia intraepitelial da vulva de alto grau (VIN2/3), neoplasia intraepitelial da vagina de alto grau (VaIN2/3) e neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3).

#### Estudos clínicos



### Eficácia clínica em mulheres dos 15 aos 25 anos de idade

A eficácia de Cervarix foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase II e III, controlados, em dupla ocultação e com aleatorização, que incluíram um total de 19.778 mulheres dos 15 aos 25 anos.

O ensaio clínico de fase II (estudo 001/007) incluiu apenas mulheres que:

- Eram negativas para o ADN do HPV oncogénico dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- Eram seronegativas para o HPV-16 e HPV-18 e
- Tinham citologia normal

O objetivo primário de eficácia foi a incidência de infeção com HPV-16 e/ou HPV-18. A infeção persistente aos doze meses foi avaliada como objetivo de eficácia adicional.

O ensaio clínico de fase III (estudo 008) incluiu mulheres sem rastreio prévio para a presença de infeção por HPV, i.e., independentemente da citologia, HPV serológico e ADN HPV basais.

O objetivo primário de eficácia foi CIN2+ associado a HPV-16 e/ou HPV-18 (HPV-16/18). A Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grau 2 e 3 (CIN2/3) e o adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo do útero foram utilizados nos ensaios clínicos como marcadores indiretos de cancro do colo do útero.

Os objetivos secundários incluíram a infeção persistente aos 6 e aos 12 meses.

A infeção persistente com duração de pelo menos 6 meses também mostrou ser um marcador indireto relevante para o cancro do colo do útero nas mulheres dos 15 aos 25 anos de idade.

### Eficácia profilática contra a infeção por HPV-16/18 numa população sem infeção pré-existente pelos tipos de HPV oncogénico

No estudo 001 as mulheres (N=1.113) foram vacinadas e avaliadas quanto à eficácia até ao mês 27. Um sub-grupo de mulheres (N=776) vacinadas no estudo 001 foi seguido no estudo 007 até 6,4 anos (aproximadamente 77 meses) após a primeira dose (seguimento médio de 5,9 anos). No estudo 001 ocorreram cinco casos de infeção persistente aos 12 meses por HPV-16/18 (4 por HPV-16; 1 por HPV-18) no grupo controlo e um caso de HPV-16 no grupo vacinado. No estudo 007, a eficácia de Cervarix contra a infeção persistente aos 12 meses por HPV-16/18, foi de 100% (IC 95%: 80,5; 100). Ocorreram dezasseis casos de infeção persistente por HPV-16 e cinco casos de infeção persistente por HPV-18, todos no grupo controlo.

No estudo HPV-023, indivíduos da coorte do Brasil (N=437) do estudo 001/007 foram seguidos, em média, durante 8,9 anos (desvio padrão de 0,4 anos) após a primeira dose. Ao final do estudo, não ocorreram casos de infeção ou de lesões histopatológicas associados com HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina no estudo HPV-023. No grupo do placebo, ocorreram 4 casos de infeção persistente aos 6 meses e 1 caso de infeção persistente aos 12 meses. O estudo não estava potenciado para demonstrar uma diferença entre o grupo da vacina e o grupo placebo para estes objetivos.

### Eficácia profilática contra o HPV-16/18 nas mulheres sem infeção pré-existente pelo HPV-16 e/ou HPV-18

No estudo HPV-008, as análises primárias de eficácia foram conduzidas na coorte segundo o protocolo (*According to Protocol cohort- ATP*) (coorte ATP: incluindo mulheres que receberam 3 doses de vacina e eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV considerado na análise). Esta coorte incluiu mulheres com citologia normal ou de baixo grau à entrada do estudo e excluiu apenas mulheres com citologia de alto grau (0,5% da população total). A contagem de casos para a coorte ATP teve início no dia 1 após a terceira dose de vacina.

Globalmente, 74% das mulheres incluídas não apresentava infeção por qualquer dos dois tipos de HPV-16 e HPV-18 (ou seja, eram ADN negativas e seronegativas no início do estudo).

Foram realizadas duas análises no ensaio clínico HPV-008: uma análise desencadeada por acontecimentos realizada quando fossem acumulados pelo menos 36 casos de CIN2+ associados a HPV-16/18 na coorte ATP e uma análise de fim do ensaio clínico.

A eficácia da vacina contra o objetivo primário CIN2+ encontra-se na Tabela 1. Numa análise suplementar, foi avaliada a eficácia da vacina contra CIN3+ relacionados com HPV-16/18.

**Tabela 1: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 (coorte ATP)**

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlo (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluindo 4 casos de CIN2+ e 2 casos de CIN3+ em que foi identificado outro tipo de HPV oncogénico na lesão, concomitantemente com HPV-16 ou HPV-18. Estes casos são excluídos na análise de atribuição de tipo de HPV (ver Tabela seguinte).  
<sup>(3)</sup> tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3

Na análise desencadeada por acontecimentos, a eficácia foi de 92,9% (IC 96,1%:79,9;98,3) contra CIN2+ e de 80% (IC 96,1%: 0,3;98,1) contra CIN3+. Além disso, a eficácia estatisticamente significativa da vacina foi demonstrada individualmente contra CIN2+ associados a HPV-16 e HPV-18.

A investigação adicional dos casos com tipos múltiplos de HPV considerou os tipos de HPV detetados através de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) em pelo menos uma das duas amostras citológicas anteriores, para além dos tipos detetados na lesão, para distinguir o(s) tipo(s) de HPV com maior probabilidade de serem responsáveis pela lesão (atribuição do tipo de HPV). Esta análise *post-hoc* excluiu casos (no grupo da vacina e no grupo de controlo) que não foram considerados como estando causalmente associados com as infeções por HPV-16 ou HPV-18 adquiridas durante o ensaio.

Com base na análise *post-hoc* de atribuição do tipo de HPV, houve 1 caso de CIN2+ no grupo da vacina versus 92 casos no grupo de controlo (Eficácia de 98,9% (IC 95%: 93,8; 100)) e nenhum caso CIN3+ no grupo da vacina versus 22 casos no grupo de controlo (Eficácia de 100% (IC 95%: 81,8; 100)) na análise de fim do ensaio clínico.

Na análise desencadeada por acontecimentos, a eficácia da vacina contra CIN1 associado a HPV 16/18 observada na coorte ATP foi de 94,1% (IC 96,1%: 83,4;98,5). A eficácia da vacina contra CIN1+ associados a HPV 16/18, observada na coorte ATP foi de 91,7% (IC 96,1%: 82,4;96,7). Na análise de fim do ensaio clínico, a eficácia da vacina contra CIN1 associado a HPV 16/18 observada na coorte ATP foi de 92,8% (IC 95%: 87,1;96,4).

Na análise de fim do ensaio clínico, verificaram-se 2 casos de VIN2+ ou VaIN2+ associados com o HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina e 7 casos no grupo de controlo, na coorte ATP. O estudo não estava potenciado para demonstrar uma diferença entre a vacina e o grupo de controlo para estes objetivos.

A eficácia da vacina contra os objetivos virológicos (infeção persistente aos 6 meses e aos 12 meses) associados a HPV-16/18, observada na coorte ATP no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2: Eficácia da vacina relativamente aos objetivos virológicos associados a HPV-16/18 (coorte ATP)**

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlo (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
<b>Infeção persistente aos 6 meses</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infeção persistente aos 12 meses</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3

Os resultados de eficácia na análise desencadeada por acontecimentos foram de 94,3% (IC 96,1%: 91,5;96,3) contra a infeção persistente aos 6 meses e de 91,4% (IC 96,1%: 89,4;95,4) contra a infeção persistente aos 12 meses.

Eficácia contra HPV-16/18 em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV para os quais as participantes eram positivas para o ADN do HPV no início do estudo. Contudo, as participantes já infetadas (positivas para o ADN de HPV) com um dos tipos de HPV da vacina, previamente à vacinação, ficaram protegidas da doença clínica causada pelo outro tipo de HPV.

Eficácia contra os tipos 16 e 18 de HPV em mulheres com e sem infeção ou doença anterior

A coorte total vacinada (*Total Vaccinated Cohort - TVC*) incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte incluiu mulheres com ou sem infeção atual e/ou anterior por HPV. A contagem de casos para o TVC teve início no dia 1 após a primeira dose. As eficácias estimadas são mais baixas no TVC, dado que esta coorte inclui mulheres com infeções/lesões pré-existentes, para as quais não se prevê que Cervarix tenha impacto. O TVC pode aproximar-se à população geral de mulheres na faixa etária dos 15-25 anos.

A eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 e observadas no TVC no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 (TVC)**

Objetivo HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Controlo (N = 8708)	% de eficácia (IC 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> TVC: inclui todos os indivíduos vacinados (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte inclui mulheres com infeções/lesões pré-existentes  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1

A eficácia da vacina contra os objetivos virológicos (infeção persistente aos 6 meses e aos 12 meses) associados a HPV-16/18, observada no TVC no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4: Eficácia da vacina relativamente aos objetivos virológicos associados a HPV-16/18 (TVC)**

Objetivo HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infeção persistente aos 6 meses	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infeção persistente aos 12 meses	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> TVC: inclui todos os indivíduos vacinados (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo.  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1

#### Impacto global da vacina no peso da patologia do colo do útero causada pelo HPV

No estudo HPV-008, foi comparada a incidência de lesões do colo do útero de alto grau entre o grupo do placebo e da vacina, independentemente do tipo de ADN de HPV da lesão. Nas coortes TVC e TVC sem infeção anterior, foi demonstrada a eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau no final do ensaio clínico (Tabela 5).

O TVC sem infeção anterior é um subgrupo do TVC, que inclui mulheres com citologia normal e que eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.

**Tabela 5: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, independentemente do tipo de ADN de HPV na lesão**

	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(3)</sup>				% de eficácia (IC 95%)
	Cervarix		Controlo		
	N	Casos	N	Casos	
<b>CIN2+</b>					
TVC sem infeção anterior <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC sem infeção anterior <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = número de indivíduos incluídos em cada grupo					
<sup>(1)</sup> TVC sem infeção anterior: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) que apresentavam citologia normal, eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.					
<sup>(2)</sup> TVC: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo.					
<sup>(3)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1					

Na análise de fim do ensaio clínico, Cervarix reduziu os procedimentos terapêuticos definitivos para o colo do útero (incluindo ansa diatérmica [*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP], conização a frio e procedimentos com laser) em 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) no TVC sem infeção anterior e em 33,2% (IC 95%: 20,8;43,7) no TVC.

#### Eficácia protetora cruzada

Foi avaliada a eficácia protetora cruzada de Cervarix contra os objetivos histopatológicos e virológicos (infeção persistente) no estudo HPV-008 para 12 tipos de HPV oncogénicos não incluídos na vacina. O estudo não estava potenciado para avaliar a eficácia contra a doença causada por cada tipo individual de HPV. A análise contra o objetivo primário foi confundida por coinfeções múltiplas nas lesões CIN2+. Ao contrário dos objetivos histopatológicos, os objetivos virológicos são menos confundidos pelas infeções múltiplas.

Os HPV-31, 33 e 45 mostraram uma proteção cruzada consistente para os objetivos de infeção persistente aos 6 meses e CIN2+ em todas as coortes do estudo.

No final do ensaio clínico, eficácia da vacina contra a infeção persistente aos 6 meses e CIN2+ associados aos tipos oncogénicos de HPV não incluídos na vacina individualmente é apresentada na Tabela 6 (coorte ATP).

**Tabela 6: Eficácia da vacina para os tipos oncogênicos de HPV não incluídos na vacina**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipo de HPV	Infecção persistente aos 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n	n		n	n	
<b>Tipos relacionados com o HPV-16 (espécies A9)</b>						
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)
<b>Tipos relacionados com o HPV-18 (espécies A7)</b>						
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)
<b>Outros tipos</b>						
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= número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas ao mês 0 e ao mês 6 para o tipo de HPV relevante.  
 Foram calculados os limites do intervalo de confiança em torno da eficácia da vacina. Quando se inclui o valor zero, ou seja, quando o limite inferior do IC é < 0, a eficácia não é considerada como sendo estatisticamente significativa.  
 A eficácia contra CIN3 foi apenas demonstrada para o HPV-31 e não houve evidência de proteção contra AIS para qualquer tipo de HPV.

### Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade e superior

A eficácia clínica de Cervarix foi avaliada num ensaio clínico, em dupla ocultação, com aleatorização de fase III (HPV-015) que incluiu um total de 5778 mulheres com 26-72 anos de idade (mediana: 37,0 anos). O estudo foi realizado na América do Norte, América Latina, Ásia Pacífico e Europa. Foi realizada uma análise final aquando da conclusão do estudo, 7 anos após a primeira vacinação. O objetivo primário foi uma combinação do objetivo histopatológico e virológico: infecção persistente aos 6 meses e/ou CIN1+relacionados com HPV16/18. A análise primária de eficácia foi realizada na coorte ATP para a eficácia e no TVC que incluía um subgrupo de até 15% de mulheres com história de infecção ou doença associada com o HPV (definidas como dois ou mais esfregaços anormais consecutivos, colposcopia anormal ou biopsia ou tratamento do colo do útero anormal após os resultados da colposcopia ou esfregaço). A inclusão deste subgrupo permitiu avaliar a eficácia profilática numa população que se considera refletir o cenário do mundo real, uma vez que as mulheres adultas são o grupo etário geralmente direcionado para o rastreio do colo do útero.

A eficácia da vacina na conclusão do estudo encontra-se resumida na tabela seguinte.

Não existe evidência se a prevenção da infecção persistente com duração de pelo menos 6 meses é um marcador indireto relevante para a prevenção do cancro do colo do útero em mulheres com idade igual e superior a 26 anos.

**Tabela 7 – Eficácia da vacina na conclusão do estudo do estudo HPV-015**

Objetivo	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervari x	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)	Cervarix	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
IP 6M e/ou CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
IP 6M	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
IP 6M em indivíduos seropositivos apenas na linha basal	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Eficácia protetora cruzada</b>						
HPV-31 IP 6M	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 IP 6M	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)

N = números de indivíduos em cada grupo  
n = número de indivíduos que notificaram pelo menos um acontecimento em cada grupo  
IP 6M = infecção persistente aos 6 meses  
IC = Intervalo de Confiança  
ASC-US = *Atypical Cells of Undetermined Significance Undetermined Significance* - células atípicas de significado indeterminado (citologia anormal)  
<sup>(1)</sup> 3 doses de vacina, ADN negativas e seronegativas ao mês 0 (exceto se especificado) e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> pelo menos uma dose de vacina, independentemente do estado quanto ao ADN de HPV e estado serológico (exceto se especificado) ao mês 0. Inclui 15% de indivíduos com história prévia de doença/infecção por HPV

A eficácia contra  $\geq$ ASC-US (citologia anormal) associadas com tipos oncogénicos não incluídos na vacina foi de 37,2% (IC 96,2% [21,3; 50,1]) (ATP).

A eficácia contra CIN1+ independentemente do tipo de HPV detetado na lesão foi de 22,9% (IC 96,2% [4,8; 37,7]) (TVC).

Nas participantes com idade igual e superior a 25 anos que eram AND positivas e/ou com citologia anormal à entrada do estudo não houve evidência de proteção contra a doença causada por HPV.

### Imunogenicidade

#### Resposta imunitária a Cervarix após o esquema de vacinação primário

Para as vacinas contra o HPV, não foi identificado um nível mínimo de anticorpos associado à proteção contra a CIN de grau 2 ou 3 ou contra a infecção persistente relacionada com os tipos de HPV da vacina.

A resposta dos anticorpos ao HPV-16 e HPV-18 foi medida por um tipo específico direto de ELISA (versão 2, metodologia MedImmune, modificada pela GSK) que demonstrou correlação com o doseamento por neutralização baseado no pseudo-virião (PBNA).

A imunogenicidade induzida pelas três doses de Cervarix foi avaliada em 5.465 participantes femininos dos 9 aos 55 anos de idade e mais de 800 participantes masculinos dos 10 aos 18 anos de idade.

Nos ensaios clínicos, um mês após a terceira dose, mais de 99% das participantes inicialmente seronegativas apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV. Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de IgG induzidos pela vacina eram muito superiores aos títulos observados nas mulheres previamente infetadas mas com infecção por HPV erradicada (infecção natural). As participantes inicialmente seropositivas e seronegativas atingiram títulos semelhantes após vacinação.

#### Persistência da resposta imunitária a Cervarix

O estudo 001/007, que incluiu mulheres dos 15 aos 25 anos de idade na altura da vacinação, avaliou a resposta imunitária contra o HPV-16 e HPV-18 até aos 76 meses após a administração da primeira dose da vacina. O estudo 023 (um subgrupo do estudo 001/007) continuou a avaliar a resposta imunitária até aos 113 meses. 92 indivíduos no grupo da vacina apresentavam dados de imunogenicidade no intervalo [M107-M113] após a primeira dose da vacina com uma mediana de seguimento de 8,9 anos. Destes indivíduos, 100% (IC 95%: 96,1%; 100) continuavam seropositivos para o HPV-16 e HPV-18 pelo ensaio de ELISA.

Os GMT de IgG induzidos pela vacina para ambos HPV-16 e HPV 18 atingiram o valor máximo ao mês 7 e depois diminuíram até estabilizarem do mês 18 até ao intervalo [M107-M113], com GMT por ELISA para o HPV-16 e HPV-18 de pelo menos ainda 10 vezes superiores aos GMT por ELISA observados em mulheres que erradicaram uma infecção natural por HPV.

No estudo 008, a imunogenicidade até ao mês 48 foi semelhante à resposta observada no estudo 001. Observou-se um perfil cinético semelhante com os anticorpos neutralizantes.

Num outro ensaio clínico (estudo 014) realizado em mulheres com idades dos 15 aos 55 anos, todas seroconverteram para ambos os tipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7). 470 participantes (142 com 15-25 anos de idade, 172 com 26-45 anos de idade e 156 com 46-55 anos de idade) que finalizaram o estudo HPV-014 e às quais foi administrado o esquema de 3 doses, foram seguidas durante um período até 10 anos na extensão do estudo HPV-60. Dez anos após a administração da primeira dose, 100% das participantes no grupo dos 15-25 anos, 99,2% no grupo dos 26-45 anos e 96,3% no grupo dos 46-55 anos continuavam ainda seropositivas para o HPV-16 e 99,2%, 93,7% e 83,8% para o HPV-18, respetivamente. Em todos os grupos etários, os GMTs permaneciam pelo menos 5- a 32- vezes para o HPV-16 e 3- a 14- vezes para o HPV18 acima dos obtidos nas mulheres que eliminaram a infecção naturalmente para ambos os antigénios.

#### Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

No estudo 024 (um subgrupo do estudo 001/007), foi administrada uma dose de carga (*challenge*) de Cervarix a 65 indivíduos, com um intervalo médio de 6,8 anos após a administração da primeira dose de vacina. Observou-se uma resposta imunitária anamnésica para o HPV-16 e HPV-18 (através de ELISA) uma semana e um mês após a dose de carga, os GMTs um mês após a dose de carga ultrapassaram os observados um mês após a vacinação primária com 3 doses.

#### Ligação entre a eficácia de Cervarix nas mulheres adultas jovens e nas adolescentes

Numa análise agrupada (HPV-029, -30 e -48), 99,7% e 100% das participantes femininas com 9 anos de idade apresentavam seroconversão para os tipos 16 e 18 de HPV, respetivamente, após a terceira dose (no mês 7) com GMT 1,4 vezes e 2,4 vezes superiores, no mínimo, comparativamente a participantes femininas com idades entre 10-14 anos e 15 aos 25 anos de idade, respetivamente.



Em dois estudos clínicos (HPV-012 e -13) realizados em raparigas com idades entre os 10 e os 14 anos, todas as participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV, após a terceira dose (no mês 7), com GMT 2 vezes superiores, no mínimo, comparativamente a mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos.

Em ensaios clínicos (HPV-070 e HPV-048) realizados em raparigas dos 9 aos 14 anos de idade às quais foi administrado o esquema de 2 doses (0, 6 meses ou 0,12 meses) e em mulheres jovens com 15-25 anos de idade às quais Cervarix foi administrado de acordo com o esquema padrão aos 0, 1, 6 meses, todos os indivíduos apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV um mês após a segunda dose. A resposta imunitária após as 2 doses nas raparigas dos 9 aos 14 anos de idade não foi inferior à resposta após as 3 doses nas mulheres dos 15 aos 25 anos de idade.

A eficácia de Cervarix em raparigas dos 9 aos 14 anos de idade é inferida com base nestes resultados de imunogenicidade.

#### Duração da resposta imunitária em mulheres com 26 anos de idade e superior

No estudo de Fase III (HPV-015) realizado em mulheres com 26 anos e superior, todas as participantes tinham seroconvertido um mês após a terceira dose. No ponto relativo ao mês 84, isto é, 78 meses após a finalização do esquema de vacinação completo, 99,3% e 95,9% das mulheres inicialmente seronegativas permaneciam seropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18, respetivamente. Todas as mulheres inicialmente seropositivas permaneciam seropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18. Os títulos de anticorpos atingiram o valor máximo ao mês 7, depois diminuíram gradualmente até o mês 18 e estabilizaram atingindo um planalto até ao mês 84.

#### Imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino dos 10 aos 18 anos de idade

A imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino foi avaliada em 2 ensaios clínicos HPV-011 (N=173) e HPV-040 (N=556). Os dados demonstraram uma imunogenicidade comparável em participantes masculinos e femininos. No estudo HPV-011, todos os participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV e os níveis de GMT não foram inferiores aos observados em mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos no estudo HPV-012.

#### Ligação entre a eficácia clínica contra as lesões anais e o cancro

Não foram realizados estudos de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus com Cervarix. Contudo, os estudos realizados em raparigas com idades entre os 9 e os 14 anos (estudo HPV-071) e em mulheres com idades entre os 18 e os 45 anos (estudo HPV-010) demonstraram consistentemente uma resposta imunitária superior com Cervarix do que com o comparador para o qual a informação de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus são conclusivas e demonstram proteção.

#### Imunogenicidade em mulheres com infeção pelo HIV

No estudo HPV-020, realizado na África do Sul, Cervarix foi administrado a 22 indivíduos não infetados pelo VIH e a 42 indivíduos infetados pelo VIH (estadio clínico I da OMS; coorte ATP para a imunogenicidade). Todos os indivíduos eram seropositivos para o HPV16 e 18 pelo ensaio ELISA um mês após a terceira dose (no mês 7) e a seropositividade para o HPV16 e 18 foi mantida até ao mês 12. Os GMTs pareceram ser inferiores no grupo infetado pelo VIH (sem sobreposição do intervalo de confiança de 95%). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Não foram determinados os anticorpos funcionais. Não existe informação sobre a proteção contra a infeção persistente ou lesões pré-cancerosas entre as mulheres infetadas pelo VIH.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até final do período de lactação).

Os dados serológicos sugerem a transferência de anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18 através do leite, durante o período de lactação no rato. Contudo, desconhece-se se os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio (NaCl)  
Fosfato monossódico di-hidratado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O)  
Água para preparações injetáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível.

Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada, a vacina deve ser eliminada.

Após a primeira abertura, é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for administrada no prazo de 6 horas deve ser eliminada.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para a conservação após a primeira abertura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de suspensão num frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 2 doses com rolha (borracha butílica).

Embalagens de 1, 10 e 100 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Quando utilizar um frasco para injetáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/419/010  
EU/1/07/419/011  
EU/1/07/419/012

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2007  
Data da última renovação: 17 de setembro de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cervarix suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV

<sup>2</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'-monofosforilo (MPL) <sup>3</sup>	50 microgramas
--	----------------

<sup>3</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligramas Al <sup>3+</sup> no total
---	--

<sup>4</sup>Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes de *Trichoplusia ni*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Suspensão branca e turva.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Cervarix é uma vacina para administração a partir dos 9 anos de idade para a prevenção das lesões pré-malignas anogenitais (colo do útero, vulva, vagina e ânus) e dos cancros do colo do útero e anal causalmente relacionados com determinados tipos oncogénicos de Papilomavírus Humano (HPV). Ver secções 4.4 e 5.1 para informações importantes acerca dos dados que suportam esta indicação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O esquema de vacinação depende da idade do indivíduo.

<b>Idade aquando a primeira dose (injeção)</b>	<b>Imunização e esquema</b>
Dos 9 aos 14 anos, inclusive*	Duas doses, cada de 0,5 ml. Administração da segunda dose entre os 5 e os 13 meses após a primeira dose.
Dos 15 anos em diante	Três doses, cada de 0,5 ml, aos 0, 1, 6 meses**

\* Se a segunda dose da vacina for administrada antes do 5º mês após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.

\*\* Se for necessário flexibilidade no calendário de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 1 e os 2,5 meses após a primeira dose e a terceira dose entre os 5 e os 12 meses após a primeira dose.

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço (ver secção 5.1).

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Cervarix completem o esquema de vacinação com Cervarix (ver secção 4.4).

*População pediátrica (crianças < 9 anos de idade)*

Não é recomendada a utilização de Cervarix em crianças com idade inferior a 9 anos devido à ausência de dados de segurança e imunogenicidade neste grupo etário.

#### Modo de administração

Cervarix destina-se a injeção por via intramuscular na região deltoide (ver também secções 4.4 e 4.5).

Cervarix não deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea (ver secção 4.4).

Se Cervarix for administrado na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão clínica e tratamento adequado, em caso de ocorrência de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção por agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia, movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

A administração de Cervarix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não constitui uma contraindicação para a imunização.

A vacina não deve, em circunstância alguma, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Cervarix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

Tal como com qualquer outra vacina, poderá não ser evidente uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

Cervarix apenas irá conferir proteção contra a patologia causada pelos tipos 16 e 18 do HPV e, em certa medida, contra a patologia causada por alguns outros tipos oncogénicos de HPV relacionados (ver secção 5.1). Por conseguinte, devem continuar a utilizar-se as precauções adequadas contra as doenças sexualmente transmissíveis.

A vacina destina-se exclusivamente a uso profilático e não tem efeito sobre as infeções ativas por HPV ou na doença clinicamente estabelecida. A vacina não demonstrou efeito terapêutico. A vacina não está, portanto, indicada no tratamento do cancro do colo do útero ou da neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões relacionadas com o HPV estabelecidas, nem de infeções existentes por HPV dos tipos incluídos na vacina ou não incluídos na vacina (ver secção 5.1 “Eficácia em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.”).

A vacinação não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Uma vez que nenhuma vacina é 100% eficaz e Cervarix não irá conferir proteção contra todos os tipos de HPV nem contra as infeções existentes por HPV, o rastreio de rotina ao colo do útero continua a ter uma importância crucial e deverá seguir as recomendações locais.

A duração da proteção não está totalmente estabelecida. A altura e a necessidade de dose(s) de reforço não foram estabelecidas.

Exceto para os indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana assintomáticos para os quais existe disponível informação de imunogenicidade limitada (ver secção 5.1), não existe informação sobre a utilização de Cervarix em indivíduos com deficiente resposta imunitária, tais como doentes sob terapêutica imunossupressora. Tal como com outras vacinas, poderá não ser evidente uma resposta imunitária adequada nestes indivíduos.

Não existe informação de segurança, de imunogenicidade ou de eficácia que justifique a permutabilidade de Cervarix por outras vacinas contra o HPV.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Em todos os estudos clínicos foram excluídos os indivíduos que receberam imunoglobulinas ou produtos derivados do sangue nos 3 meses anteriores à primeira dose da vacina.

##### Utilização com outras vacinas

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), sem interferência clinicamente relevante com resposta em anticorpos a todos os componentes de qualquer uma das vacinas. A administração sequencial da vacina combinada

dTpa-IPV seguida da administração de Cervarix um mês depois tendeu a originar GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiores, comparativamente a Cervarix isolado. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina combinada contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (Twinrix) ou com a vacina contra a hepatite B (ADNr) (Engerix B). A administração de Cervarix ao mesmo tempo que Twinrix não demonstrou interferência clinicamente relevante na resposta em anticorpos para os antígenos HPV e hepatite A. As concentrações médias geométricas de anticorpos anti-HBs foram significativamente inferiores na coadministração, mas a relevância clínica desta observação não é conhecida uma vez que a taxa de seroproteção permanece inalterada. A proporção de indivíduos que atingiram anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml foi de 98,3% para a administração concomitante e de 100% para a administração de Twinrix isolado. Foram observados resultados semelhantes quando Cervarix foi administrado concomitantemente com Engerix B, tendo 97,9% dos indivíduos atingido anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml, comparativamente a 100% para Engerix B administrado isoladamente.

Se a administração de Cervarix for na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em diferentes locais de injeção.

#### Utilização com contraceptivos hormonais

Nos estudos clínicos, aproximadamente 60% das mulheres que administraram Cervarix utilizavam contraceptivos hormonais. Não há evidência de que a utilização de contraceptivos hormonais tenha impacto na eficácia de Cervarix.

#### Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Ver secção 4.4.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não foram realizados estudos específicos com a vacina em mulheres grávidas. A informação referente a mulheres grávidas obtida no âmbito dos registos de gravidez, estudos epidemiológicos e exposição inadvertida durante os ensaios clínicos não é suficiente para concluir se a vacinação com Cervarix afeta ou não o risco de exposição adversa na gravidez, incluindo aborto espontâneo.

No entanto, durante o programa de desenvolvimento clínico, foi notificado um total de 10.476 gravidezes incluindo 5.387 em mulheres vacinadas com Cervarix. Globalmente, as proporções em que a gravidez teve consequências específicas (por exemplo, lactente normal, lactentes com anomalias, incluindo anomalias congénitas, parto prematuro e aborto espontâneo) foram idênticas entre os grupos de tratamento.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a administração de Cervarix durante a gravidez. As mulheres grávidas ou a tentarem engravidar são aconselhadas a adiar ou a interromper a vacinação até ao término da gravidez.

#### Amamentação

O efeito nos lactentes da administração materna de Cervarix não foi avaliado nos estudos clínicos.

Cervarix deve apenas ser administrado durante o aleitamento quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos.

## Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade disponível.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem temporariamente afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### **Resumo do perfil de segurança**

Nos estudos clínicos que incluíram raparigas e mulheres com idades dos 10 aos 72 anos (das quais 79,2% tinham 10-25 anos no momento da inclusão), Cervarix foi administrado a 16.142 participantes femininas, enquanto que 13.811 participantes femininas receberam o controlo. Estas participantes femininas foram seguidas quanto a acontecimentos adversos graves durante todo o período de estudo. Num sub-grupo pré-definido de indivíduos (Cervarix = 8.130 versus controlo = 5.786), os acontecimentos adversos foram seguidos durante 30 dias após cada injeção. Em dois estudos clínicos que incluíram indivíduos do sexo masculino com idades entre os 10 e os 18 anos, Cervarix foi administrado a 2.617 participantes masculino se foram seguidos com vigilância ativa de segurança.

A reação adversa observada com maior frequência após administração da vacina foi dor no local da injeção, que ocorreu após 78% de todas as doses. A maioria destas reações foi de gravidade ligeira a moderada e não foi de longa duração.

#### **Lista em formato tabelar das reações adversas**

As reações adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência.

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Ensaio clínico</b>		
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Comichão/prurido, erupções cutâneas, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço; fadiga
	Frequentes	Febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )



	Pouco frequentes	Outras reações no local da injeção, tais como endurecimento, parestesia local
<b>Experiência de pós-comercialização</b>		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida*	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida*	Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida*	Doenças do sistema nervoso Síncope ou resposta vasovagal a injeções, por vezes acompanhada de movimentos tonicoclónicos (ver secção 4.4)

\* Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente, não é possível estimar com certeza as suas frequências

Nos ensaios clínicos, foi observado um perfil de segurança semelhante nos indivíduos com infeção por HPV existente ou anterior, comparativamente aos indivíduos negativos para o ADN do HPV oncogénico ou seronegativos para os anticorpos HPV-16 e HPV-18.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não foram descritos casos de sobredosagem.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, Vacinas contra o papilomavírus, código ATC: J07BM02

#### Mecanismo de ação

Cervarix é uma vacina recombinante não infecciosa com adjuvante preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da principal proteína L1 da cápside dos tipos de HPV oncogénicos 16 e 18. Uma vez que as VLPs não contêm ADN viral não podem infetar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Estudos em animais demonstraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é largamente mediada pelo desenvolvimento da resposta imunitária humoral.

Estima-se que os HPV-16 e HPV-18 sejam responsáveis por cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero, 90% de casos de cancro do ânus, 70% dos casos de neoplasia intraepitelial da vagina e da vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% dos casos de neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3) relacionados com o HPV.

Há outros tipos de HPV oncogénicos, que também causam cancros anogenitais (cerca de 30%). Os HPV-45, -31 e -33 são os 3 mais frequentes tipos de HPV não incluídos na vacina identificados no carcinoma das células escamosas do colo do útero (12,1%) e no adenocarcinoma (8,5%).

Na secção 4.1, o termo “lesões pré-malignas anogenitais” corresponde a Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau (CIN2/3), neoplasia intraepitelial da vulva de alto grau (VIN2/3), neoplasia intraepitelial da vagina de alto grau (VaIN2/3) e neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3).

#### Estudos clínicos

### Eficácia clínica em mulheres dos 15 aos 25 anos de idade

A eficácia de Cervarix foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase II e III, controlados, em dupla ocultação e com aleatorização, que incluíram um total de 19.778 mulheres dos 15 aos 25 anos.

O ensaio clínico de fase II (estudo 001/007) incluiu apenas mulheres que:

- Eram negativas para o ADN do HPV oncogénico dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- Eram seronegativas para o HPV-16 e HPV-18 e
- Tinham citologia normal

O objetivo primário de eficácia foi a incidência de infeção com HPV-16 e/ou HPV-18. A infeção persistente aos doze meses foi avaliada como objetivo de eficácia adicional.

O ensaio clínico de fase III (estudo 008) incluiu mulheres sem rastreio prévio para a presença de infeção por HPV, i.e., independentemente da citologia, HPV serológico e ADN HPV basais.

O objetivo primário de eficácia foi CIN2+ associado a HPV-16 e/ou HPV-18 (HPV-16/18). A Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grau 2 e 3 (CIN2/3) e o adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo do útero foram utilizados nos ensaios clínicos como marcadores indiretos de cancro do colo do útero.

Os objetivos secundários incluíram a infeção persistente aos 6 e aos 12 meses.

A infeção persistente com duração de pelo menos 6 meses também mostrou ser um marcador indireto relevante para o cancro do colo do útero nas mulheres dos 15 aos 25 anos de idade.

### Eficácia profilática contra a infeção por HPV-16/18 numa população sem infeção pré-existente pelos tipos de HPV oncogénico

No estudo 001 as mulheres (N=1.113) foram vacinadas e avaliadas quanto à eficácia até ao mês 27. Um sub-grupo de mulheres (N=776) vacinadas no estudo 001 foi seguido no estudo 007 até 6,4 anos (aproximadamente 77 meses) após a primeira dose (seguimento médio de 5,9 anos). No estudo 001 ocorreram cinco casos de infeção persistente aos 12 meses por HPV-16/18 (4 por HPV-16; 1 por HPV-18) no grupo controlo e um caso de HPV-16 no grupo vacinado. No estudo 007, a eficácia de Cervarix contra a infeção persistente aos 12 meses por HPV-16/18, foi de 100% (IC 95%: 80,5; 100). Ocorreram dezasseis casos de infeção persistente por HPV-16 e cinco casos de infeção persistente por HPV-18, todos no grupo controlo.

No estudo HPV-023, indivíduos da coorte do Brasil (N=437) do estudo 001/007 foram seguidos, em média, durante 8,9 anos (desvio padrão de 0,4 anos) após a primeira dose. Ao final do estudo, não ocorreram casos de infeção ou de lesões histopatológicas associados com HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina no estudo HPV-023. No grupo do placebo, ocorreram 4 casos de infeção persistente aos 6 meses e 1 caso de infeção persistente aos 12 meses. O estudo não estava potenciado para demonstrar uma diferença entre o grupo da vacina e o grupo placebo para estes objetivos.

### Eficácia profilática contra o HPV-16/18 nas mulheres sem infeção pré-existente pelo HPV-16 e/ou HPV-18

No estudo HPV-008, as análises primárias de eficácia foram conduzidas na coorte segundo o protocolo (*According to Protocol cohort- ATP*) (coorte ATP: incluindo mulheres que receberam 3 doses de vacina e eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV considerado na análise). Esta coorte incluiu mulheres com citologia normal ou de baixo grau à entrada do estudo e excluiu apenas mulheres com citologia de alto grau (0,5% da população total). A contagem de casos para a coorte ATP teve início no dia 1 após a terceira dose de vacina.

Globalmente, 74% das mulheres incluídas não apresentava infeção por qualquer dos dois tipos de HPV-16 e HPV-18 (ou seja, eram ADN negativas e seronegativas no início do estudo).

Foram realizadas duas análises no ensaio clínico HPV-008: uma análise desencadeada por acontecimentos realizada quando fossem acumulados pelo menos 36 casos de CIN2+ associados a HPV-16/18 na coorte ATP e uma análise de fim do ensaio clínico.

A eficácia da vacina contra o objetivo primário CIN2+ encontra-se na Tabela 1. Numa análise suplementar, foi avaliada a eficácia da vacina contra CIN3+ relacionados com HPV-16/18.

**Tabela 1: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 (coorte ATP)**

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlo (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluindo 4 casos de CIN2+ e 2 casos de CIN3+ em que foi identificado outro tipo de HPV oncogénico na lesão, concomitantemente com HPV-16 ou HPV-18. Estes casos são excluídos na análise de atribuição de tipo de HPV (ver Tabela seguinte).  
<sup>(3)</sup> tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3

Na análise desencadeada por acontecimentos, a eficácia foi de 92,9% (IC 96,1%:79,9;98,3) contra CIN2+ e de 80% (IC 96,1%: 0,3;98,1) contra CIN3+. Além disso, a eficácia estatisticamente significativa da vacina foi demonstrada individualmente contra CIN2+ associados a HPV-16 e HPV-18.

A investigação adicional dos casos com tipos múltiplos de HPV considerou os tipos de HPV detetados através de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) em pelo menos uma das duas amostras citológicas anteriores, para além dos tipos detetados na lesão, para distinguir o(s) tipo(s) de HPV com maior probabilidade de serem responsáveis pela lesão (atribuição do tipo de HPV). Esta análise *post-hoc* excluiu casos (no grupo da vacina e no grupo de controlo) que não foram considerados como estando causalmente associados com as infeções por HPV-16 ou HPV-18 adquiridas durante o ensaio.

Com base na análise *post-hoc* de atribuição do tipo de HPV, houve 1 caso de CIN2+ no grupo da vacina versus 92 casos no grupo de controlo (Eficácia de 98,9% (IC 95%: 93,8; 100)) e nenhum caso CIN3+ no grupo da vacina versus 22 casos no grupo de controlo (Eficácia de 100% (IC 95%: 81,8; 100)) na análise de fim do ensaio clínico.

Na análise desencadeada por acontecimentos, a eficácia da vacina contra CIN1 associado a HPV 16/18 observada na coorte ATP foi de 94,1% (IC 96,1%: 83,4;98,5). A eficácia da vacina contra CIN1+ associados a HPV 16/18, observada na coorte ATP foi de 91,7% (IC 96,1%: 82,4;96,7). Na análise de fim do ensaio clínico, a eficácia da vacina contra CIN1 associado a HPV 16/18 observada na coorte ATP foi de 92,8% (IC 95%: 87,1;96,4).

Na análise de fim do ensaio clínico, verificaram-se 2 casos de VIN2+ ou VaIN2+ associados com o HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina e 7 casos no grupo de controlo, na coorte ATP. O estudo não estava potenciado para demonstrar uma diferença entre a vacina e o grupo de controlo para estes objetivos.

A eficácia da vacina contra os objetivos virológicos (infeção persistente aos 6 meses e aos 12 meses) associados a HPV-16/18, observada na coorte ATP no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2: Eficácia da vacina relativamente aos objetivos virológicos associados a HPV-16/18 (coorte ATP)**

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlo (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
<b>Infeção persistente aos 6 meses</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infeção persistente aos 12 meses</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3

Os resultados de eficácia na análise desencadeada por acontecimentos foram de 94,3% (IC 96,1%: 91,5;96,3) contra a infeção persistente aos 6 meses e de 91,4% (IC 96,1%: 89,4;95,4) contra a infeção persistente aos 12 meses.

Eficácia contra HPV-16/18 em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV para os quais as participantes eram positivas para o ADN do HPV no início do estudo. Contudo, as participantes já infetadas (positivas para o ADN de HPV) com um dos tipos de HPV da vacina, previamente à vacinação, ficaram protegidas da doença clínica causada pelo outro tipo de HPV.

Eficácia contra os tipos 16 e 18 de HPV em mulheres com e sem infeção ou doença anterior

A coorte total vacinada (*Total Vaccinated Cohort - TVC*) incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte incluiu mulheres com ou sem infeção atual e/ou anterior por HPV. A contagem de casos para o TVC teve início no dia 1 após a primeira dose. As eficácias estimadas são mais baixas no TVC, dado que esta coorte inclui mulheres com infeções/lesões pré-existentes, para as quais não se prevê que Cervarix tenha impacto. O TVC pode aproximar-se à população geral de mulheres na faixa etária dos 15-25 anos.

A eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 e observadas no TVC no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 (TVC)**

Objetivo HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Controlo (N = 8708)	% de eficácia (IC 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> TVC: inclui todos os indivíduos vacinados (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte inclui mulheres com infeções/lesões pré-existentes  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1

A eficácia da vacina contra os objetivos virológicos (infeção persistente aos 6 meses e aos 12 meses) associados a HPV-16/18, observada no TVC no final do ensaio clínico, é apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4: Eficácia da vacina relativamente aos objetivos virológicos associados a HPV-16/18 (TVC)**

Objetivo HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infeção persistente aos 6 meses	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infeção persistente aos 12 meses	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = número de indivíduos incluídos em cada grupo  
n = número de casos  
<sup>(1)</sup> TVC: inclui todos os indivíduos vacinados (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo.  
<sup>(2)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1

#### Impacto global da vacina no peso da patologia do colo do útero causada pelo HPV

No estudo HPV-008, foi comparada a incidência de lesões do colo do útero de alto grau entre o grupo do placebo e da vacina, independentemente do tipo de ADN de HPV da lesão. Nas coortes TVC e TVC sem infeção anterior, foi demonstrada a eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau no final do ensaio clínico (Tabela 5).

O TVC sem infeção anterior é um subgrupo do TVC, que inclui mulheres com citologia normal e que eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.

**Tabela 5: Eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, independentemente do tipo de ADN de HPV na lesão**

	Análise de fim do ensaio clínico <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Controlo		% de eficácia (IC 95%)
	N	Casos	N	Casos	
<b>CIN2+</b>					
TVC sem infeção anterior <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC sem infeção anterior <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = número de indivíduos incluídos em cada grupo <sup>(1)</sup> TVC sem infeção anterior: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) que apresentavam citologia normal, eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo. <sup>(2)</sup> TVC: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. <sup>(3)</sup> tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1					

Na análise de fim do ensaio clínico, Cervarix reduziu os procedimentos terapêuticos definitivos para o colo do útero (incluindo ansa diatérmica [*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP], conização a frio e procedimentos com laser) em 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) no TVC sem infeção anterior e em 33,2% (IC 95%: 20,8;43,7) no TVC.

#### Eficácia protetora cruzada

Foi avaliada a eficácia protetora cruzada de Cervarix contra os objetivos histopatológicos e virológicos (infeção persistente) no estudo HPV-008 para 12 tipos de HPV oncogénicos não incluídos na vacina. O estudo não estava potenciado para avaliar a eficácia contra a doença causada por cada tipo individual de HPV. A análise contra o objetivo primário foi confundida por coinfeções múltiplas nas lesões CIN2+. Ao contrário dos objetivos histopatológicos, os objetivos virológicos são menos confundidos pelas infeções múltiplas.

Os HPV-31, 33 e 45 mostraram uma proteção cruzada consistente para os objetivos de infeção persistente aos 6 meses e CIN2+ em todas as coortes do estudo.

No final do ensaio clínico, eficácia da vacina contra a infeção persistente aos 6 meses e CIN2+ associados aos tipos oncogénicos de HPV não incluídos na vacina individualmente é apresentada na Tabela 6 (coorte ATP).

**Tabela 6: Eficácia da vacina para os tipos oncogênicos de HPV não incluídos na vacina**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipo de HPV	Infecção persistente aos 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n	n		n	n	
<b>Tipos relacionados com o HPV-16 (espécies A9)</b>						
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)
<b>Tipos relacionados com o HPV-18 (espécies A7)</b>						
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)
<b>Outros tipos</b>						
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= número de casos  
<sup>(1)</sup> ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas ao mês 0 e ao mês 6 para o tipo de HPV relevante.  
 Foram calculados os limites do intervalo de confiança em torno da eficácia da vacina. Quando se inclui o valor zero, ou seja, quando o limite inferior do IC é < 0, a eficácia não é considerada como sendo estatisticamente significativa.  
 A eficácia contra CIN3 foi apenas demonstrada para o HPV-31 e não houve evidência de proteção contra AIS para qualquer tipo de HPV.

### Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade e superior

A eficácia clínica de Cervarix foi avaliada num ensaio clínico, em dupla ocultação, com aleatorização de fase III (HPV-015) que incluiu um total de 5778 mulheres com 26-72 anos de idade (mediana: 37,0 anos). O estudo foi realizado na América do Norte, América Latina, Ásia Pacífico e Europa. Foi realizada uma análise final aquando da conclusão do estudo, 7 anos após a primeira vacinação. O objetivo primário foi uma combinação do objetivo histopatológico e virológico: infecção persistente aos 6 meses e/ou CIN1+relacionados com HPV16/18. A análise primária de eficácia foi realizada na coorte ATP para a eficácia e no TVC que incluía um subgrupo de até 15% de mulheres com história de infecção ou doença associada com o HPV (definidas como dois ou mais esfregaços anormais consecutivos, colposcopia anormal ou biopsia ou tratamento do colo do útero anormal após os resultados da colposcopia ou esfregaço). A inclusão deste subgrupo permitiu avaliar a eficácia profilática numa população que se considera refletir o cenário do mundo real, uma vez que as mulheres adultas são o grupo etário geralmente direcionado para o rastreio do colo do útero.

A eficácia da vacina na conclusão do estudo encontra-se resumida na tabela seguinte.

Não existe evidência se a prevenção da infecção persistente com duração de pelo menos 6 meses é um marcador indireto relevante para a prevenção do cancro do colo do útero em mulheres com idade igual e superior a 26 anos.

**Tabela 7 – Eficácia da vacina na conclusão do estudo do estudo HPV-015**

Objetivo	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervari x	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)	Cervarix	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
IP 6M e/ou CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
IP 6M	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
IP 6M em indivíduos seropositivos apenas na linha basal	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Eficácia protetora cruzada</b>						
HPV-31 IP 6M	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 IP 6M	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)

N = números de indivíduos em cada grupo  
n = número de indivíduos que notificaram pelo menos um acontecimento em cada grupo  
IP 6M = infecção persistente aos 6 meses  
IC = Intervalo de Confiança  
ASC-US = *Atypical Cells of Undetermined Significance Undetermined Significance* - células atípicas de significado indeterminado (citologia anormal)  
<sup>(1)</sup> 3 doses de vacina, ADN negativas e seronegativas ao mês 0 (exceto se especificado) e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18)  
<sup>(2)</sup> pelo menos uma dose de vacina, independentemente do estado quanto ao ADN de HPV e estado serológico (exceto se especificado) ao mês 0. Inclui 15% de indivíduos com história prévia de doença/infecção por HPV

A eficácia contra  $\geq$ ASC-US (citologia anormal) associadas com tipos oncogénicos não incluídos na vacina foi de 37,2% (IC 96,2% [21,3; 50,1]) (ATP).

A eficácia contra CIN1+ independentemente do tipo de HPV detetado na lesão foi de 22,9% (IC 96,2% [4,8; 37,7]) (TVC).

Nas participantes com idade igual e superior a 25 anos que eram AND positivas e/ou com citologia anormal à entrada do estudo não houve evidência de proteção contra a doença causada por HPV.

### Imunogenicidade

#### Resposta imunitária a Cervarix após o esquema de vacinação primário

Para as vacinas contra o HPV, não foi identificado um nível mínimo de anticorpos associado à proteção contra a CIN de grau 2 ou 3 ou contra a infecção persistente relacionada com os tipos de HPV da vacina.



A resposta dos anticorpos ao HPV-16 e HPV-18 foi medida por um tipo específico direto de ELISA (versão 2, metodologia MedImmune, modificada pela GSK) que demonstrou correlação com o doseamento por neutralização baseado no pseudo-virião (PBNA).

A imunogenicidade induzida pelas três doses de Cervarix foi avaliada em 5.465 participantes femininos dos 9 aos 55 anos de idade e mais de 800 participantes masculinos dos 10 aos 18 anos de idade.

Nos ensaios clínicos, um mês após a terceira dose, mais de 99% das participantes inicialmente seronegativas apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV. Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de IgG induzidos pela vacina eram muito superiores aos títulos observados nas mulheres previamente infetadas mas com infecção por HPV erradicada (infecção natural). As participantes inicialmente seropositivas e seronegativas atingiram títulos semelhantes após vacinação.

#### Persistência da resposta imunitária a Cervarix

O estudo 001/007, que incluiu mulheres dos 15 aos 25 anos de idade na altura da vacinação, avaliou a resposta imunitária contra o HPV-16 e HPV-18 até aos 76 meses após a administração da primeira dose da vacina. O estudo 023 (um subgrupo do estudo 001/007) continuou a avaliar a resposta imunitária até aos 113 meses. 92 indivíduos no grupo da vacina apresentavam dados de imunogenicidade no intervalo [M107-M113] após a primeira dose da vacina com uma mediana de seguimento de 8,9 anos. Destes indivíduos, 100% (IC 95%: 96,1%; 100) continuavam seropositivos para o HPV-16 e HPV-18 pelo ensaio de ELISA.

Os GMT de IgG induzidos pela vacina para ambos HPV-16 e HPV 18 atingiram o valor máximo ao mês 7 e depois diminuíram até estabilizarem do mês 18 até ao intervalo [M107-M113], com GMT por ELISA para o HPV-16 e HPV-18 de pelo menos ainda 10 vezes superiores aos GMT por ELISA observados em mulheres que erradicaram uma infecção natural por HPV.

No estudo 008, a imunogenicidade até ao mês 48 foi semelhante à resposta observada no estudo 001. Observou-se um perfil cinético semelhante com os anticorpos neutralizantes.

Num outro ensaio clínico (estudo 014) realizado em mulheres com idades dos 15 aos 55 anos, todas seroconverteram para ambos os tipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7). 470 participantes (142 com 15-25 anos de idade, 172 com 26-45 anos de idade e 156 com 46-55 anos de idade) que finalizaram o estudo HPV-014 e às quais foi administrado o esquema de 3 doses, foram seguidas durante um período até 10 anos na extensão do estudo HPV-60. Dez anos após a administração da primeira dose, 100% das participantes no grupo dos 15-25 anos, 99,2% no grupo dos 26-45 anos e 96,3% no grupo dos 46-55 anos continuavam ainda seropositivas para o HPV-16 e 99,2%, 93,7% e 83,8% para o HPV-18, respetivamente. Em todos os grupos etários, os GMTs permaneciam pelo menos 5- a 32- vezes para o HPV-16 e 3- a 14- vezes para o HPV18 acima dos obtidos nas mulheres que eliminaram a infecção naturalmente para ambos os antigénios.

#### Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

No estudo 024 (um subgrupo do estudo 001/007), foi administrada uma dose de carga (*challenge*) de Cervarix a 65 indivíduos, com um intervalo médio de 6,8 anos após a administração da primeira dose de vacina. Observou-se uma resposta imunitária anamnésica para o HPV-16 e HPV-18 (através de ELISA) uma semana e um mês após a dose de carga, os GMTs um mês após a dose de carga ultrapassaram os observados um mês após a vacinação primária com 3 doses.

#### Ligação entre a eficácia de Cervarix nas mulheres adultas jovens e nas adolescentes

Numa análise agrupada (HPV-029, -30 e -48), 99,7% e 100% das participantes femininas com 9 anos de idade apresentavam seroconversão para os tipos 16 e 18 de HPV, respetivamente, após a terceira dose (no mês 7) com GMT 1,4 vezes e 2,4 vezes superiores, no mínimo, comparativamente a participantes femininas com idades entre 10-14 anos e 15 aos 25 anos de idade, respetivamente.

Em dois estudos clínicos (HPV-012 e -13) realizados em raparigas com idades entre os 10 e os 14 anos, todas as participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV, após a terceira dose (no mês 7), com GMT 2 vezes superiores, no mínimo, comparativamente a mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos.

Em ensaios clínicos (HPV-070 e HPV-048) realizados em raparigas dos 9 aos 14 anos de idade às quais foi administrado o esquema de 2 doses (0, 6 meses ou 0,12 meses) e em mulheres jovens com 15-25 anos de idade às quais Cervarix foi administrado de acordo com o esquema padrão aos 0, 1, 6 meses, todos os indivíduos apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV um mês após a segunda dose. A resposta imunitária após as 2 doses nas raparigas dos 9 aos 14 anos de idade não foi inferior à resposta após as 3 doses nas mulheres dos 15 aos 25 anos de idade.

A eficácia de Cervarix em raparigas dos 9 aos 14 anos de idade é inferida com base nestes resultados de imunogenicidade.

#### Duração da resposta imunitária em mulheres com 26 anos de idade e superior

No estudo de Fase III (HPV-015) realizado em mulheres com 26 anos e superior, todas as participantes tinham seroconvertido um mês após a terceira dose. No ponto relativo ao mês 84, isto é, 78 meses após a finalização do esquema de vacinação completo, 99,3% e 95,9% das mulheres inicialmente seronegativas permaneciam seropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18, respetivamente. Todas as mulheres inicialmente seropositivas permaneciam seropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18. Os títulos de anticorpos atingiram o valor máximo ao mês 7, depois diminuíram gradualmente até o mês 18 e estabilizaram atingindo um planalto até ao mês 84.

#### Imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino dos 10 aos 18 anos de idade

A imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino foi avaliada em 2 ensaios clínicos HPV-011 (N=173) e HPV-040 (N=556). Os dados demonstraram uma imunogenicidade comparável em participantes masculinos e femininos. No estudo HPV-011, todos os participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV e os níveis de GMT não foram inferiores aos observados em mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos no estudo HPV-012.

#### Ligação entre a eficácia clínica contra as lesões anais e o cancro

Não foram realizados estudos de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus com Cervarix. Contudo, os estudos realizados em raparigas com idades entre os 9 e os 14 anos (estudo HPV-071) e em mulheres com idades entre os 18 e os 45 anos (estudo HPV-010) demonstraram consistentemente uma resposta imunitária superior com Cervarix do que com o comparador para o qual a informação de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus são conclusivas e demonstram proteção.

#### Imunogenicidade em mulheres com infeção pelo HIV

No estudo HPV-020, realizado na África do Sul, Cervarix foi administrado a 22 indivíduos não infetados pelo VIH e a 42 indivíduos infetados pelo VIH (estadio clínico I da OMS; coorte ATP para a imunogenicidade). Todos os indivíduos eram seropositivos para o HPV16 e 18 pelo ensaio ELISA um mês após a terceira dose (no mês 7) e a seropositividade para o HPV16 e 18 foi mantida até ao mês 12. Os GMTs pareceram ser inferiores no grupo infetado pelo VIH (sem sobreposição do intervalo de confiança de 95%). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Não foram determinados os anticorpos funcionais. Não existe informação sobre a proteção contra a infeção persistente ou lesões pré-cancerosas entre as mulheres infetadas pelo VIH.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até final do período de lactação).

Os dados serológicos sugerem a transferência de anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18 através do leite, durante o período de lactação no rato. Contudo, desconhece-se se os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio (NaCl)  
Fosfato monossódico di-hidratado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O)  
Água para preparações injetáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível.

Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada, a vacina deve ser eliminada.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com travão de êmbolo (borracha butílica) com ou sem agulhas.

Embalagens de 1 e 10 seringas pré-cheias com ou sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento da seringa. Isto não constitui um sinal de deterioração.

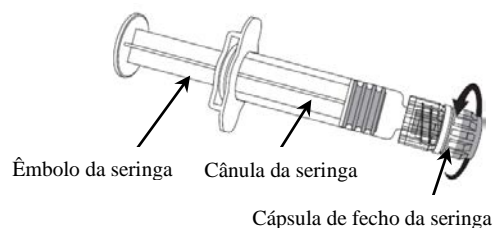
Antes da administração, o conteúdo da seringa deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico.

Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

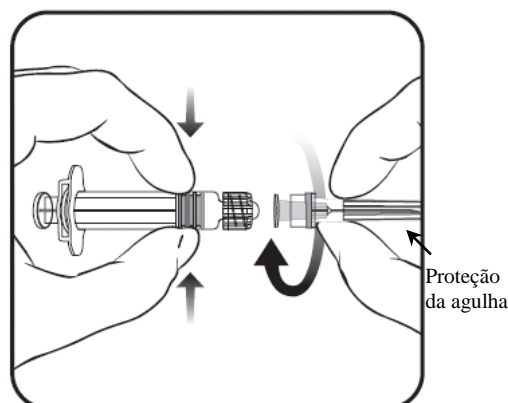
A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

## Instruções de administração da vacina em seringa pré-cheias

1. Segurar a **cânula** da seringa com uma mão (evitar segurar a seringa pelo êmbolo), desenroscar a cápsula de fecho da seringa, rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



2. Para colocar a agulha na seringa, rodar a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até a sentir fixa.
3. Remover a proteção da agulha, que por vezes pode estar ligeiramente presa.



4. Administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2007  
Data da última renovação: 17 de setembro de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Parc de la Noire Epine  
Rue Flemming  
20-1300 Wavre  
Bélgica

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, Rue de l'Institut  
BE-1330 Rixensart  
Bélgica

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
FRASCOS PARA INJETÁVEIS MONODOSE, EMBALAGEM DE 1, 10, 100**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cervarix suspensão injetável  
Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 <sup>1,2</sup> HPV tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>1,2</sup> HPV tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'- monofosforilo (MPL) <sup>2</sup>	50 microgramas
---	----------------

<sup>2</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH <sub>3</sub> ))	0,5 miligramas Al <sup>3+</sup> no total
---	--

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável  
1 frasco para injetáveis  
1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injetáveis  
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 frascos para injetáveis  
100 x 1 dose (0,5 ml)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via intramuscular  
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico  
Não congelar  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/419/001– embalagem de 1  
EU/1/07/419/002– embalagem de 10  
EU/1/07/419/003– embalagem de 100

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
FRASCOS PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE, EMBALAGEM DE 1, 10, 100**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cervarix suspensão injetável, multidose  
Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 <sup>1,2</sup> HPV tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>1,2</sup> HPV tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'- monofosforilo (MPL) <sup>2</sup>	50 microgramas
---	----------------

<sup>2</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH <sub>3</sub> ))	0,5 miligramas Al <sup>3+</sup> no total
---	--

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável  
1 frasco para injetáveis  
2 doses (1 ml)

10 frascos para injetáveis  
10 x 2 doses (1 ml)

100 frascos para injetáveis  
100 x 2 doses (1 ml)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via intramuscular  
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura, é recomendada a administração imediata ou no prazo de 6 horas se conservada no frigorífico.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/419/010 – embalagem de 1

EU/1/07/419/011 – embalagem de 10

EU/1/07/419/012 – embalagem de 100

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
SERINGA PRÉ-CHEIA COM OU SEM AGULHA, EMBALAGEM DE 1, 10**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cervarix suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 <sup>1,2</sup> HPV tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>1,2</sup> HPV tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'- monofosforilo (MPL) <sup>2</sup>	50 microgramas
---	----------------

<sup>2</sup> adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH <sub>3</sub> ))	0,5 miligramas Al <sup>3+</sup> no total
---	--

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável em seringa pré-cheia  
1 seringa pré-cheia  
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia + 1 agulha  
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias + 10 agulhas  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia + 2 agulhas  
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias + 20 agulhas  
10 x 1 dose (0,5 ml)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar



Via intramuscular  
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico  
Não congelar  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/419/008– embalagem de 1 sem agulha  
EU/1/07/419/009– embalagem de 10 sem agulha  
EU/1/07/419/004– embalagem de 1 com 1 agulha  
EU/1/07/419/006– embalagem de 10 com 10 agulhas  
EU/1/07/419/005– embalagem de 1 com 2 agulhas  
EU/1/07/419/007– embalagem de 10 com 20 agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS MONODOSE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Cervarix  
Suspensão injetável

IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose (0,5 ml)

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Cervarix  
Suspensão injetável

IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 doses (1 ml)

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Cervarix  
Suspensão injetável em seringa pré-cheia

IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose (0,5 ml)

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Cervarix suspensão injetável**

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

**Leia com atenção todo este folheto antes de iniciar a administração desta vacina, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Cervarix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix
3. Como é administrado Cervarix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cervarix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Cervarix e para que é utilizado**

Cervarix é uma vacina que se destina a proteger indivíduos a partir dos 9 anos de idade contra as doenças causadas pela infeção do Papilomavírus Humano (HPV).

Estas doenças incluem:

- cancro do colo do útero (cancro do cervix, isto é, parte inferior do útero ou ventre) e cancro do ânus,
- lesões pré-cancerosas do colo do útero e do ânus (alterações nas células do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus que apresentam risco de se tornarem um cancro).

Os tipos de Papilomavírus Humano (HPV) incluídos na vacina (tipos 16 e 18 do HPV) são os responsáveis por cerca de 70% dos cancros do colo do útero, 90% dos cancros do ânus, 70% das neoplasias intraepiteliais da vagina e da vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% das neoplasias intraepiteliais do ânus de alto grau relacionados com o HPV. Há outros tipos de HPV que também causam cancros anogenitais. Cervarix não protege contra todos os tipos de HPV.

Quando uma rapariga ou mulher é vacinada com Cervarix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos contra o HPV dos tipos 16 e 18. Nos ensaios clínicos, Cervarix demonstrou prevenir as doenças relacionadas com o HPV em mulheres com e mais de 15 anos de idade. Cervarix estimula também a produção de anticorpos em raparigas de 9-14 anos de idade.

Cervarix não é infeccioso e por isso não pode causar as doenças relacionadas com o HPV.

Cervarix não é utilizado para tratar as doenças relacionadas com o HPV já presentes na altura da vacinação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

#### **2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix**

**Cervarix não deve ser administrado:**

- se tem alergia a qualquer das substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6.). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com prurido, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Cervarix lhe ser administrado

- se apresenta problemas de hemorragias ou faz nódoas negras com facilidade.
- se tem qualquer doença que diminua a sua resistência à infeção, tal como a infeção por VIH.
- se tem uma infeção grave com temperatura elevada. Poderá ser necessário adiar a vacinação até à recuperação. Uma infeção menor, como uma constipação, não deve constituir problema, mas consulte primeiro o seu médico.

Podem ocorrer desmaios (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou ou se a sua criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Cervarix poderá não proteger totalmente todas as pessoas vacinadas.

Cervarix não protege as pessoas de doenças provocadas pela infeção de HPV tipos 16 ou 18 caso estejam já infetadas com o Papilomavírus Humano dos tipos 16 ou 18 na altura da vacinação.

Embora a vacinação a possa proteger contra o cancro do colo do útero, não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Deve continuar a seguir a recomendação do seu médico sobre a citologia/teste do Papanicolaou (teste utilizado para o rastreio de alterações nas células do colo do útero causadas pela infeção por HPV) e medidas preventivas e de proteção.

Como Cervarix não irá proteger contra todos os tipos de Papilomavírus Humano deve continuar a tomar as precauções apropriadas contra a exposição ao HPV e às doenças sexualmente transmissíveis.

Cervarix não irá proteger contra as outras doenças que não são causadas pelo Papilomavírus Humano.

### **Outros medicamentos e Cervarix**

Cervarix pode ser administrado na mesma altura que a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), ou com a vacina combinada contra a hepatite A e hepatite B (Twinrix) ou vacina contra a hepatite B (Engerix B) em locais de injeção diferentes (outra parte do corpo, por exemplo no outro braço).

Cervarix pode não ter um efeito ótimo se utilizado com medicamentos que suprimam o sistema imunitário.

Nos ensaios clínicos, os contraceptivos orais (por exemplo, a pílula) não reduziram a proteção obtida com Cervarix.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se lhe foi administrada recentemente outra vacina.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida, se ficar grávida durante o ciclo de vacinação ou se planeia engravidar, recomenda-se que a vacinação seja adiada ou interrompida até ao término da gravidez.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de esta vacina lhe ser administrada.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Cervarix afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Contudo, não conduza ou utilize qualquer máquina se não se estiver a sentir bem.



### **Cervarix contém cloreto de sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado Cervarix**

### **Como a vacina é administrada**

Cervarix será administrado pelo médico ou enfermeiro por injeção no músculo da parte superior do braço.

### **Quanto é administrado**

Cervarix destina-se a indivíduos a partir dos 9 anos de idade.

O número total de injeções (doses) que lhe será administrado depende da sua idade aquando da primeira injeção:

#### Se tem entre 9 e 14 anos de idade

Irão ser-lhe administradas 2 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: administração entre os 5 e os 13 meses após a primeira injeção

#### Se tem 15 ou mais anos de idade

Irão ser-lhe administradas 3 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: 1 mês após a primeira injeção

Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

O esquema de vacinação pode ser mais flexível, se necessário. Consulte o seu médico para mais informação.

Quando Cervarix é administrado na primeira dose, recomenda-se administrar Cervarix (e não outra vacina contra o HPV) até completar o esquema de vacinação.

A utilização de Cervarix não está recomendada para raparigas com idade inferior a 9 anos.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

### **Caso se tenha esquecido de uma dose**

É importante que siga as instruções do seu médico ou enfermeiro relativamente às consultas programadas. Caso se esqueça de voltar ao médico na data prevista, peça conselho ao seu médico.

Se não terminar o ciclo de vacinação completo (duas ou três injeções, dependendo da sua idade na vacinação) poderá não obter a melhor resposta e proteção da vacina.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários que ocorreram durante os ensaios clínicos com Cervarix foram os seguintes:

- ◆ Muito frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em mais de 1 por 10 doses de vacina):
  - dor ou desconforto no local de injeção
  - vermelhidão ou inchaço no local de injeção
  - dores de cabeça
  - músculos doridos, sensibilidade ou fraqueza muscular (não causada pelo exercício)
  - cansaço
  
- ◆ Frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em menos de 1 por 10 doses, mas em mais de 1 por 100 doses de vacina):
  - sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
  - comichão, erupções cutâneas vermelhas, urticária
  - dores nas articulações
  - febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
  
- ◆ Pouco frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em menos de 1 por 100, mas em mais de 1 por 1.000 doses de vacina):
  - infecção no trato respiratório superior (infecção do nariz, garganta ou traqueia)
  - tonturas
  - outras reações no local da injeção, tais como nódulo duro, formiguento ou dormência.

Os efeitos secundários que foram notificados durante a comercialização de Cervarix incluem:

- reações alérgicas. Estas podem ser reconhecidas por:
  - erupção cutânea com comichão nas mãos e pés,
  - inchaço dos olhos e face,
  - dificuldade em respirar ou em engolir,
  - diminuição repentina da pressão sanguínea e perda da consciência.
 Normalmente, estas reações irão ocorrer antes de sair do consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar o médico com urgência.
- glândulas inchadas no pescoço, axilas ou virilhas
- desmaios por vezes acompanhados de tremor ou rigidez.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Cervarix**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Cervarix

- As substâncias ativas são:

Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV

<sup>2</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'- monofosforilo (MPL) <sup>3</sup>	50 microgramas
---	----------------

<sup>3</sup>adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligramas Al<sup>3+</sup> no total

<sup>4</sup>Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes do inseto *Trichoplusia ni*.

- Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O) e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Cervarix e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável.

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

Cervarix está disponível em frasco para injetáveis de 1 dose (0,5 ml) em embalagens de 1, 10 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

#### **Malta**

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**

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

#### **Latvija**

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

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível. Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada, a vacina deve ser eliminada.

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Cervarix suspensão injetável, multidoso**

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

**Leia com atenção todo este folheto antes de iniciar a administração desta vacina, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Cervarix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix
3. Como é administrado Cervarix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cervarix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Cervarix e para que é utilizado**

Cervarix é uma vacina que se destina a proteger indivíduos a partir dos 9 anos de idade contra as doenças causadas pela infeção do Papilomavírus Humano (HPV).

Estas doenças incluem:

- cancro do colo do útero (cancro do cervix, isto é, parte inferior do útero ou ventre) e cancro do ânus,
- lesões pré-cancerosas do colo do útero e do ânus (alterações nas células do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus que apresentam risco de se tornarem um cancro).

Os tipos de Papilomavírus Humano (HPV) incluídos na vacina (tipos 16 e 18 do HPV) são os responsáveis por cerca de 70% dos cancros do colo do útero, 90% dos cancros do ânus, 70% das neoplasias intraepiteliais da vagina e da vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% das neoplasias intraepiteliais do ânus de alto grau relacionados com o HPV. Há outros tipos de HPV que também causam cancros anogenitais. Cervarix não protege contra todos os tipos de HPV.

Quando uma rapariga ou mulher é vacinada com Cervarix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos contra o HPV dos tipos 16 e 18. Nos ensaios clínicos, Cervarix demonstrou prevenir as doenças relacionadas com o HPV em mulheres com e mais de 15 anos de idade. Cervarix estimula também a produção de anticorpos em raparigas de 9-14 anos de idade.

Cervarix não é infeccioso e por isso não pode causar as doenças relacionadas com o HPV.

Cervarix não é utilizado para tratar as doenças relacionadas com o HPV já presentes na altura da vacinação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

### **2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix**

**Cervarix não deve ser administrado:**

- se tem alergia a qualquer das substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6.). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com prurido, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Cervarix lhe ser administrado

- se apresenta problemas de hemorragias ou faz nódoas negras com facilidade.
- se tem qualquer doença que diminua a sua resistência à infeção, tal como a infeção por VIH.
- se tem uma infeção grave com temperatura elevada. Poderá ser necessário adiar a vacinação até à recuperação. Uma infeção menor, como uma constipação, não deve constituir problema, mas consulte primeiro o seu médico.

Podem ocorrer desmaios (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou ou se a sua criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Cervarix poderá não proteger totalmente todas as pessoas vacinadas.

Cervarix não protege as pessoas de doenças provocadas pela infeção de HPV tipos 16 ou 18 caso estejam já infetadas com o Papilomavírus Humano dos tipos 16 ou 18 na altura da vacinação.

Embora a vacinação a possa proteger contra o cancro do colo do útero, não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Deve continuar a seguir a recomendação do seu médico sobre a citologia/teste do Papanicolaou (teste utilizado para o rastreio de alterações nas células do colo do útero causadas pela infeção por HPV) e medidas preventivas e de proteção.

Como Cervarix não irá proteger contra todos os tipos de Papilomavírus Humano deve continuar a tomar as precauções apropriadas contra a exposição ao HPV e às doenças sexualmente transmissíveis.

Cervarix não irá proteger contra as outras doenças que não são causadas pelo Papilomavírus Humano.

### **Outros medicamentos e Cervarix**

Cervarix pode ser administrado na mesma altura que a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), ou com a vacina combinada contra a hepatite A e hepatite B (Twinrix) ou vacina combinada contra a hepatite B (Engerix B) em locais de injeção diferentes (outra parte do corpo, por exemplo no outro braço).

Cervarix pode não ter um efeito ótimo se utilizado com medicamentos que suprimam o sistema imunitário.

Nos ensaios clínicos, os contraceptivos orais (por exemplo, a pílula) não reduziram a proteção obtida com Cervarix.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se lhe foi administrada recentemente outra vacina.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida, se ficar grávida durante o ciclo de vacinação ou se planeia engravidar, recomenda-se que a vacinação seja adiada ou interrompida até ao término da gravidez.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de esta vacina lhe ser administrada.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Cervarix afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Contudo, não conduza ou utilize qualquer máquina se não se estiver a sentir bem.

### **Cervarix contém cloreto de sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado Cervarix**

### **Como a vacina é administrada**

Cervarix será administrado pelo médico ou enfermeiro por injeção no músculo da parte superior do braço.

### **Quanto é administrado**

Cervarix destina-se a indivíduos a partir dos 9 anos de idade.

O número total de injeções (doses) que lhe será administrado depende da sua idade aquando da primeira injeção:

#### Se tem entre 9 e 14 anos de idade

Irão ser-lhe administradas 2 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: administração entre os 5 e os 13 meses após a primeira injeção

#### Se tem 15 ou mais anos de idade

Irão ser-lhe administradas 3 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: 1 mês após a primeira injeção

Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

O esquema de vacinação pode ser mais flexível, se necessário. Consulte o seu médico para mais informação.

Quando Cervarix é administrado na primeira dose, recomenda-se administrar Cervarix (e não outra vacina contra o HPV) até completar o esquema de vacinação.

A utilização de Cervarix não está recomendada para raparigas com idade inferior a 9 anos.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

### **Caso se tenha esquecido de uma dose**

É importante que siga as instruções do seu médico ou enfermeiro relativamente às consultas programadas. Caso se esqueça de voltar ao médico na data prevista, peça conselho ao seu médico.

Se não terminar o ciclo de vacinação completo (duas ou três injeções, dependendo da sua idade na vacinação) poderá não obter a melhor resposta e proteção da vacina.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários que ocorreram durante os ensaios clínicos com Cervarix foram os seguintes:



- ◆ Muito frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em mais de 1 por 10 doses de vacina):
  - dor ou desconforto no local de injeção
  - vermelhidão ou inchaço no local de injeção
  - dores de cabeça
  - músculos doridos, sensibilidade ou fraqueza muscular (não causada pelo exercício)
  - cansaço
  
- ◆ Frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em menos de 1 por 10 doses, mas em mais de 1 por 100 doses de vacina):
  - sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
  - comichão, erupções cutâneas vermelhas, urticária
  - dores nas articulações
  - febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
  
- ◆ Pouco frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em menos de 1 por 100, mas em mais de 1 por 1.000 doses de vacina):
  - infecção no trato respiratório superior (infecção do nariz, garganta ou traqueia)
  - tonturas
  - outras reações no local da injeção, tais como nódulo duro, formigueiro ou dormência.

Os efeitos secundários que foram notificados durante a comercialização de Cervarix incluem:

- reações alérgicas. Estas podem ser reconhecidas por:
  - erupção cutânea com comichão nas mãos e pés,
  - inchaço dos olhos e face,
  - dificuldade em respirar ou em engolir,
  - diminuição repentina da pressão sanguínea e perda da consciência.
 Normalmente, estas reações irão ocorrer antes de sair do consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar o médico com urgência.
- glândulas inchadas no pescoço, axilas ou virilhas
- desmaios por vezes acompanhados de tremor ou rigidez.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Cervarix**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a primeira abertura, é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Se não for administrada no prazo de 6 horas deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Cervarix

- As substâncias ativas são:

Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV

<sup>2</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'- monofosforilo (MPL) <sup>3</sup>	50 microgramas
---	----------------

<sup>3</sup>adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligramas Al<sup>3+</sup> no total

<sup>4</sup>Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes do inseto *Trichoplusia ni*.

- Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O) e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Cervarix e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável.

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

Cervarix está disponível em frasco para injetáveis de 2 doses (1 ml) em embalagens de 1, 10 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

#### **Magyarország**

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**

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

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 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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível. Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada, a vacina deve ser eliminada.

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Quando utilizar um frasco para injetáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Cervarix suspensão injetável em seringa pré-cheia**

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida)

**Leia com atenção todo este folheto antes de iniciar a administração desta vacina, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Cervarix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix
3. Como é administrado Cervarix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cervarix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Cervarix e para que é utilizado**

Cervarix é uma vacina que se destina a proteger indivíduos a partir dos 9 anos de idade contra as doenças causadas pela infeção do Papilomavírus Humano (HPV).

Estas doenças incluem:

- cancro do colo do útero (cancro do cervix, isto é, parte inferior do útero ou ventre) e cancro do ânus,
- lesões pré-cancerosas do colo do útero e do ânus (alterações nas células do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus que apresentam risco de se tornarem um cancro).

Os tipos de Papilomavírus Humano (HPV) incluídos na vacina (tipos 16 e 18 do HPV) são os responsáveis por cerca de 70% dos cancros do colo do útero, 90% dos cancros do ânus, 70% das neoplasias intraepiteliais da vagina e da vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% das neoplasias intraepiteliais do ânus de alto grau relacionados com o HPV. Há outros tipos de HPV que também causam cancros anogenitais. Cervarix não protege contra todos os tipos de HPV.

Quando uma rapariga ou mulher é vacinada com Cervarix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos contra o HPV dos tipos 16 e 18. Nos ensaios clínicos, Cervarix demonstrou prevenir as doenças relacionadas com o HPV em mulheres com e mais de 15 anos de idade. Cervarix estimula também a produção de anticorpos em raparigas de 9-14 anos de idade.

Cervarix não é infeccioso e por isso não pode causar as doenças relacionadas com o HPV.

Cervarix não é utilizado para tratar as doenças relacionadas com o HPV já presentes na altura da vacinação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

#### **2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix**

**Cervarix não deve ser administrado:**

- se tem alergia a qualquer das substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6.). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com prurido, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Cervarix lhe ser administrado

- se apresenta problemas de hemorragias ou faz nódoas negras com facilidade.
- se tem qualquer doença que diminua a sua resistência à infeção, tal como a infeção por VIH.
- se tem uma infeção grave com temperatura elevada. Poderá ser necessário adiar a vacinação até à recuperação. Uma infeção menor, como uma constipação, não deve constituir problema, mas consulte primeiro o seu médico.

Podem ocorrer desmaios (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou ou se a sua criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Cervarix poderá não proteger totalmente todas as pessoas vacinadas.

Cervarix não protege as pessoas de doenças provocadas pela infeção de HPV tipos 16 ou 18 caso estejam já infetadas com o Papilomavírus Humano dos tipos 16 ou 18 na altura da vacinação.

Embora a vacinação a possa proteger contra o cancro do colo do útero, não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Deve continuar a seguir a recomendação do seu médico sobre a citologia/teste do Papanicolaou (teste utilizado para o rastreio de alterações nas células do colo do útero causadas pela infeção por HPV) e medidas preventivas e de proteção.

Como Cervarix não irá proteger contra todos os tipos de Papilomavírus Humano deve continuar a tomar as precauções apropriadas contra a exposição ao HPV e às doenças sexualmente transmissíveis.

Cervarix não irá proteger contra as outras doenças que não são causadas pelo Papilomavírus Humano.

### **Outros medicamentos e Cervarix**

Cervarix pode ser administrado na mesma altura que a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), ou com a vacina combinada contra a hepatite A e hepatite B (Twinrix) ou vacina contra a hepatite B (Engerix B) em locais de injeção diferentes (outra parte do corpo, por exemplo no outro braço).

Cervarix pode não ter um efeito ótimo se utilizado com medicamentos que suprimam o sistema imunitário.

Nos ensaios clínicos, os contraceptivos orais (por exemplo, a pílula) não reduziram a proteção obtida com Cervarix.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se lhe foi administrada recentemente outra vacina.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida, se ficar grávida durante o ciclo de vacinação ou se planeia engravidar, recomenda-se que a vacinação seja adiada ou interrompida até ao término da gravidez.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de esta vacina lhe ser administrada.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Cervarix afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Contudo, não conduza ou utilize qualquer máquina se não se estiver a sentir bem.

### **Cervarix contém cloreto de sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado Cervarix**

### **Como a vacina é administrada**

Cervarix será administrado pelo médico ou enfermeiro por injeção no músculo da parte superior do braço.

### **Quanto é administrado**

Cervarix destina-se a indivíduos a partir dos 9 anos de idade.

O número total de injeções (doses) que lhe será administrado depende da sua idade aquando da primeira injeção:

#### Se tem entre 9 e 14 anos de idade

Irão ser-lhe administradas 2 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: administração entre os 5 e os 13 meses após a primeira injeção

#### Se tem 15 ou mais anos de idade

Irão ser-lhe administradas 3 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: 1 mês após a primeira injeção

Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

O esquema de vacinação pode ser mais flexível, se necessário. Consulte o seu médico para mais informação.

Quando Cervarix é administrado na primeira dose, recomenda-se administrar Cervarix (e não outra vacina contra o HPV) até completar o esquema de vacinação.

A utilização de Cervarix não está recomendada para raparigas com idade inferior a 9 anos.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

### **Caso se tenha esquecido de uma dose**

É importante que siga as instruções do seu médico ou enfermeiro relativamente às consultas programadas. Caso se esqueça de voltar ao médico na data prevista, peça conselho ao seu médico.

Se não terminar o ciclo de vacinação completo (duas ou três injeções, dependendo da sua idade na vacinação) poderá não obter a melhor resposta e proteção da vacina.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários que ocorreram durante os ensaios clínicos com Cervarix foram os seguintes:

- ◆ Muito frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em mais de 1 por 10 doses de vacina):
  - dor ou desconforto no local de injeção
  - vermelhidão ou inchaço no local de injeção
  - dores de cabeça
  - músculos doridos, sensibilidade ou fraqueza muscular (não causada pelo exercício)
  - cansaço
  
- ◆ Frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em menos de 1 por 10 doses, mas em mais de 1 por 100 doses de vacina):
  - sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
  - comichão, erupções cutâneas vermelhas, urticária
  - dores nas articulações
  - febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
  
- ◆ Pouco frequentes (efeitos secundários que podem ocorrer em menos de 1 por 100, mas em mais de 1 por 1.000 doses de vacina):
  - infecção no trato respiratório superior (infecção do nariz, garganta ou traqueia)
  - tonturas
  - outras reações no local da injeção, tais como nódulo duro, formigueiro ou dormência.

Os efeitos secundários que foram notificados durante a comercialização de Cervarix incluem:

- reações alérgicas. Estas podem ser reconhecidas por:
  - erupção cutânea com comichão nas mãos e pés,
  - inchaço dos olhos e face,
  - dificuldade em respirar ou em engolir,
  - diminuição repentina da pressão sanguínea e perda da consciência.
 Normalmente, estas reações irão ocorrer antes de sair do consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar o médico com urgência.
- glândulas inchadas no pescoço, axilas ou virilhas
- desmaios por vezes acompanhados de tremor ou rigidez.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Cervarix**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.



## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Cervarix

- As substâncias ativas são:

Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3,4</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> do tipo 18	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV

<sup>2</sup>com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3- <i>O</i> -desacilo-4'- monofosforilo (MPL) <sup>3</sup>	50 microgramas
---	----------------

<sup>3</sup>adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligramas Al<sup>3+</sup> no total

<sup>4</sup>Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes do inseto *Trichoplusia ni*.

- Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O) e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Cervarix e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

Cervarix está disponível em seringas pré-cheias (0,5 ml), com ou sem agulhas, em embalagens de 1 e 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**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**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441

**Este folheto foi revisto pela última vez em****Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível. Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada, a vacina deve ser eliminada.

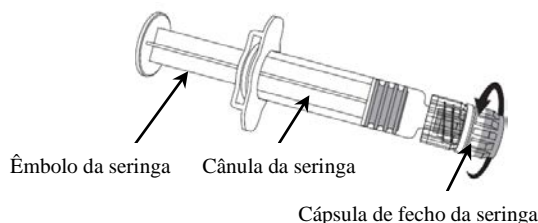
Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo da seringa deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

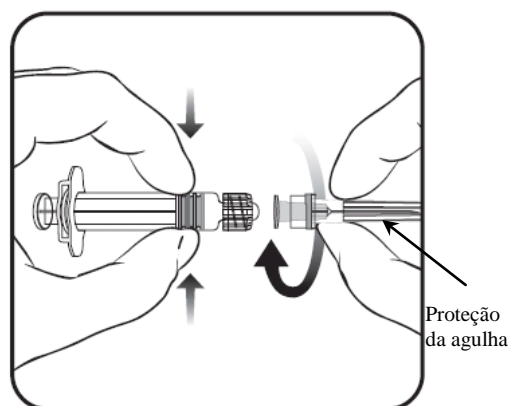
**Instruções de administração da vacina em seringa pré-cheia**

1. Segurar a **cânula** da seringa com uma mão (evitar segurar a seringa pelo êmbolo), desenroscar a cápsula de fecho da seringa, rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



2. Para colocar a agulha na seringa, rodar a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até a sentir fixa.

3. Remover a proteção da agulha, que por vezes pode estar ligeiramente presa.



4. Administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.