

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Cervarix sospensione iniettabile in flaconcino  
Cervarix sospensione iniettabile in flaconcino multidose

Vaccino contro il Papillomavirus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup>adiuvato con AS04 contenente:

3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
---	----------------

<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale
--	--

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.  
Sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni ano-genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva, della vagina e anali) e del cancro della cervice uterina e anale causati da determinati Papillomavirus umani (HPV) oncogeni. (Per informazioni rilevanti sui dati che supportano questa indicazione vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto.

<b>Età al momento della prima iniezione</b>	<b>Immunizzazione e schedula</b>
Dai 9 ai 14 anni inclusi*	Due dosi da 0,5 ml. La seconda dose somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
Dai 15 anni e oltre	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi**

\* Se la seconda dose di vaccino è somministrata prima del quinto mese dopo la prima dose, deve essere sempre somministrata una terza dose.

\*\* Se è necessaria flessibilità nel programma di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 1 mese e 2 mesi e mezzo dopo la prima dose e la terza dose tra i 5 e i 12 mesi dopo la prima dose.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore ai 9 anni)*

Cervarix non è indicato per l'impiego in bambini di età inferiore ai 9 anni a causa di dati limitati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

#### Modo di somministrazione

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Cervarix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Se Cervarix viene somministrato nello stesso momento di un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione distinti (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

Il vaccino non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix proteggerà solo contro le malattie causate dal virus HPV tipi 16 e 18 e in una certa misura contro le patologie causate da altri determinati tipi di HPV correlati con l'attività oncogena (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, si devono continuare ad adottare le precauzioni appropriate contro le malattie a trasmissione sessuale.

Il vaccino è solo per uso profilattico e non ha alcun effetto sulle infezioni attive da HPV o sulle patologie cliniche in atto. Il vaccino non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina, o della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). Non è altresì indicato a prevenire la progressione di altre lesioni già instaurate correlate al virus HPV o infezioni esistenti dovute ai tipi di HPV presenti o non presenti nel vaccino. (Vedere paragrafo 5.1 "Efficacia contro i virus HPV-16/18 in donne con evidenza di infezione HPV-16 o HPV-18 all'inizio dello studio).

La vaccinazione non è sostitutiva dell'abituale screening della cervice uterina. Poiché nessun vaccino è efficace al 100% e Cervarix non fornirà una protezione contro ogni tipo di HPV, o contro infezioni esistenti da HPV, l'abituale screening della cervice uterina rimane di cruciale importanza e deve seguire le raccomandazioni locali.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state stabilite.

Fatta eccezione per soggetti asintomatici infetti da virus dell'immunodeficienza umana asintomatica (HIV) per i quali sono disponibili dati di immunogenicità (vedere paragrafo 5.1), non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con compromissione della risposta immunitaria o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare l'interscambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

Questo vaccino contiene meno di 1mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

#### Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulari] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelle sviluppate a seguito della sola somministrazione di Cervarix. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Cervarix può anche essere somministrato contemporaneamente al vaccino meningococcico sierogruppo A, C, W-135, Y coniugato con tossoide tetanico (MenACWY-TT); al vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (Twinrix) o ad un vaccino contro l'epatite B (rDNA) (Engerix B).

La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica delle concentrazioni anticorpali anti HBS era significativamente ridotta in caso di co-somministrazione, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La percentuale di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq$  10mUI/ml era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per Twinrix somministrato da solo. Risultati simili sono stati osservati quando Cervarix è stato somministrato in concomitanza ad Engerix B con il 97,9% dei soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq$  10mUI/ml in confronto al 100% dei soggetti in cui Engerix B era stato somministrato da solo.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

#### Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi clinici, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

#### Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. I dati raccolti dai registri delle donne in gravidanza, dagli studi epidemiologici e di esposizione accidentale durante gli studi non sono sufficienti per stabilire se la vaccinazione con Cervarix influenzi o meno il rischio di esiti negativi per la gravidanza, compreso l'aborto spontaneo.

Tuttavia durante il programma di sviluppo clinico, sono stati segnalati un totale di 10.476 casi di gravidanza, in 5.387 dei quali era stato somministrato Cervarix. Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Alle donne in gravidanza o che vogliono iniziare una gravidanza, si consiglia di rinviare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

## Allattamento

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti di cui al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 femmine mentre 13.811 femmine hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di eventi avversi gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli eventi avversi sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione. In due studi clinici che hanno arruolato maschi di età compresa tra 10 e 18 anni, 2.617 maschi hanno ricevuto Cervarix e sono stati seguiti mediante sorveglianza di sicurezza attiva.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggior parte di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ( $\geq 1/10$ )

Comuni: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Non comuni: ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi clinici</b>		
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Molto comune	Mialgia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento
	Comune	Febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
	Non comune	Altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, parestesia locale
<b>Dati di Post-marketing</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota*	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema
Patologie del sistema nervoso	Non nota*	Sincope o risposte vasovagali all' iniezione, associate talora a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

\* Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Negli studi clinici un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con infezione pregressa o in corso da HPV, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V\*.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

#### Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino adiuvato ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capsido dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

Si stima che i ceppi HPV-16 e HPV-18 siano responsabili di circa il 70% dei tumori alla cervice, il 90 % dei cancri anali, il 70% delle neoplasie vulvari e vaginali intraepiteliali di grado elevato HPV-correlate e il 78 % delle neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3) HPV-correlate. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare tumori ano-genitali (circa il 30%). I virus HPV45, -31 e -33 sono i tre tipi di HPV non contenuti nel vaccino più frequentemente identificati nel carcinoma cervicale squamoso (12,1%) e nell'adenocarcinoma (8,5%).

Il termine “lesioni ano-genitali precancerose” nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3), neoplasia vulvare intraepiteliale di grado elevato (VIN2/3), neoplasia vaginale intraepiteliale di grado elevato (VaIN2/3) e neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3).

## Studi clinici

### Efficacia clinica in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18(HPV-16/18). La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 (CIN2/3) e l'adenocarcinoma cervicale in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come markers surrogati per il cancro cervicale.

L'endpoint secondario riguardava l'infezione persistente a 6 e 12 mesi.

E' stato anche dimostrato che l'infezione persistente che dura per almeno sei mesi è un marker surrogato rilevante per il cancro della cervice uterina in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

### Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (IC 95%: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Nello studio HPV-023, i soggetti della coorte brasiliana (N=437) dello studio 001/007 sono stati seguiti fino ad una media di 8,9 anni (deviazione standard 0,4 anni) dopo la prima dose. Al completamento dello studio, non ci sono stati casi di infezioni o lesioni istopatologiche associate ad HPV-16 o HPV-18 nel gruppo vaccino dello studio HPV-023. Nel gruppo placebo, ci sono stati 4 casi di infezione persistente a 6 mesi e 1 caso di infezione persistente a 12 mesi. Lo studio non aveva la potenza statistica per dimostrare una differenza tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo in relazione a questi endpoints.

### Efficacia profilattica contro i virus HPV-16/18 in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio HPV-008, le analisi primarie di efficacia sono state eseguite nella coorte in Accordo al Protocollo (coorte ATP: incluse donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino e che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati nell'analisi).



Questa coorte includeva donne con una citologia normale o di basso-grado come valore di base ed escludeva solo donne con una citologia di grado elevato (0,5% della popolazione totale). Il conteggio dei casi per la coorte ATP è iniziato al giorno 1 dopo la terza dose di vaccino.

Complessivamente il 74% delle donne arruolate erano naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 (cioè DNA negative e sieronegative all'inizio dello studio).

Sono state eseguite due analisi dello studio HPV-008: un'analisi evento-correlata effettuata una volta diagnosticati almeno 36 casi di lesione CIN2+ associati con HPV-16/18 nella coorte ATP e un'analisi a completamento dello studio.

L'efficacia del vaccino verso l'endpoint primario CIN2+ alla fine dello studio è presentata nella Tabella 1. In un'analisi supplementare, l'efficacia di Cervarix è stata valutata contro le lesioni CIN3+ correlate ai ceppi HPV-16/18.

**Tabella 1: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con HPV-16/18 (coorte ATP)**

Endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7.338)	Controlli (N = 7.305)	% Efficacia (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 = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
<sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluso 4 casi di CIN2+ e 2 casi di CIN3+ nei quali era stato identificato nella lesione un altro tipo di HPV oncogeno in concomitanza con il virus HPV-16 o HPV-18. Questi casi erano esclusi nella analisi di assegnazione del tipo di HPV (vedere Tabella sotto).  
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3

All'analisi evento-correlata l'efficacia era del 92,9% (IC 96,1%: 79,9;98,3) contro CIN2+ e dell'80% (IC 96,1%: 0,3;98,1) contro CIN3+. In aggiunta è stata dimostrata l'efficacia statisticamente significativa del vaccino contro CIN2+ associata con i virus HPV-16 e HPV-18 presi singolarmente.

Ulteriori esami dei casi con presenza di tipi multipli di HPV hanno considerato i tipi di HPV rilevati dal test Polymerase Chain Reaction (PCR) in almeno uno dei due campioni citologici precedenti, in aggiunta ai tipi rilevati nella lesione per distinguere il/i tipo/i di HPV più probabilmente responsabile/i della lesione (assegnazione del tipo di HPV). Questa analisi post-hoc esclude i casi (nel gruppo del vaccino e nel gruppo di controllo) che non erano considerati essere causalmente associati con le infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio.

Sulla base dell'analisi post-hoc di assegnazione del tipo di HPV, si è rilevato 1 caso CIN2+ nel gruppo vaccino verso i 92 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 98,9% (IC 95%: 93,8; 100)) e nessun caso CIN3+ nel gruppo vaccino verso 22 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 100% (IC 95%: 81,8; 100)) alla fine dello studio.

Nella analisi evento-correlata, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 94,1% (IC 96,1%:83,4;98,5). L'efficacia del vaccino contro CIN1+ associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 91,7% (IC 96,1%: 82,4;96,7). Alla fine dello studio, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 92,8% (IC 95%: 87,1;96,4).

All'analisi finale dello studio, ci sono stati 2 casi di VIN2 + o VaIN2 + nel gruppo vaccino e 7 casi nel gruppo di controllo nella coorte ATP associato all'HPV-16 o HPV-18. Lo studio non aveva una potenza in grado di dimostrare una differenza tra il vaccino e il gruppo di controllo per questi endpoint.

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6 mesi e a 12 mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservati nella coorte ATP alla fine dello studio è presentata nella Tabella 2.

**Tabella 2: Efficacia del vaccino contro gli endpoint virologici associati con i virus HPV-16/18 (coorte ATP)**

endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7.338)	Controlli (N = 7.305)	% Efficacia (IC 95%)
	n/N	n/N	
<b>Infezione persistente a 6 mesi</b>	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infezione persistente a 12 mesi</b>	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)
N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo n = numero di casi <sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18) <sup>(2)</sup> follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3			

I risultati di efficacia all'analisi evento-correlata erano del 94,3% (IC 96,1%:91,5;96,3) contro l'infezione persistente a 6 mesi e del 91,4% (IC 96,1%: 89,4;95,4) contro l'infezione persistente a 12 mesi.

Efficacia contro i virus HPV-16/18 in donne con evidenza di infezione HPV-16 o HPV-18 all'inizio dello studio

Non vi erano evidenze di protezione dalla malattia causata dai tipi di HPV per quei soggetti che erano HPV DNA positivi all'inizio dello studio. Tuttavia, gli individui già infettati (HPV DNA positivi) con uno dei tipi di HPV correlati al vaccino prima della vaccinazione erano protetti dalla malattia clinica causata dagli altri tipi di HPV presenti nel vaccino.

Efficacia contro l'HPV tipi 16 e 18 in donne con o senza precedente infezione o malattia

La coorte Totale di Vaccinati (TVC) includeva tutti i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal loro stato HPV DNA, citologia e siero-stato al basale. Questa coorte includeva donne con o senza attuale e/o precedente infezione da HPV. Il conteggio dei casi per la TVC iniziava 1 giorno dopo la prima dose.

L'efficacia stimata era più bassa nella TVC poiché questa coorte includeva donne con lesioni/infezioni pre-esistenti, che non ci si attende siano modificate da Cervarix.

La TVC è una buona approssimazione alla popolazione generale femminile nella fascia di età dei 15 - 25 anni.

L'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 osservate nella TVC alla fine dello studio è presentata in Tabella 3.

**Tabella 3: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8.694)	Controlli (N = 8.708)	% Efficacia (IC 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9; 62,2)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale. Questa coorte include donne con infezioni/lesioni pre-esistenti.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6 mesi e 12 mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservata nella TVC alla fine dello studio è presentata nella Tabella 4.

**Tabella 4: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controlli	% Efficacia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infezione persistente a 6 mesi	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6; 64,8)
Infezione persistente a 12 mesi	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7; 62,8)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

Impatto complessivo del vaccino sul carico della malattia cervicale da HPV

Nello studio HPV-008 è stata confrontata l'incidenza delle lesioni cervicali di grado elevato tra il gruppo placebo e il gruppo vaccino indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione. Nelle coorti TVC e TVC-naïve era stata dimostrata l'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato alla fine dello studio (Tabella 5).

La TVC-naïve è un sottoinsieme della TVC che include donne con una normale citologia, e che erano HPV DNA negative per i 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegative per i virus HPV-16 e HPV-18 al basale.

**Tabella 5. Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione**

	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Controlli		% Efficacia (IC 95%)
	N	Casi	N	Casi	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7; 74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2; 42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9; 98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8; 58,7)
N : numero di soggetti inclusi in ogni gruppo					
<sup>(1)</sup> TVC naïve: include tutti i soggetti vaccinati (che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino) che presentavano citologia normale ed erano HPV DNA negativi per 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegativi per i tipi di HPV 16 e 18 al basale.					
<sup>(2)</sup> TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.					
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1					

Alla fine dello studio, Cervarix aveva ridotto le procedure terapeutiche cervicali definitive (incluse escissione mediante ansa elettrochirurgica [LEEP], conizzazione a lama fredda e procedure laser) del 70,2% (IC 95%: 57,8; 79,3) nella TVC-naïve e del 33,2% (IC 95%: 20,8; 43,7) nella TVC.

#### Efficacia di protezione crociata

L'efficacia di protezione crociata di Cervarix contro gli endpoints istopatologici e virologici (infezione persistente) è stata valutata nello studio HPV 008 per 12 tipi di HPV oncogeni non contenuti nel vaccino.

Lo studio non è stato realizzato con una potenza sufficiente a valutare l'efficacia contro le patologie causate da singoli tipi di HPV. Le analisi contro gli endpoints primari sono state confuse da co-infezioni multiple nelle lesioni CIN2+.

A differenza degli endpoints istopatologici, gli endpoints virologici sono meno confondibili in caso di infezioni multiple.

Si dimostrava una consistente cross-protection verso gli endpoint infezione persistente a 6 mesi e lesioni CIN2+ da HPV-31, 33 e 45 in tutte le coorti in studio.

L'efficacia del vaccino alla fine dello studio contro l'infezione persistente a 6 mesi e CIN2+ associate ai singoli tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino è presentata in Tabella 6 (coorte ATP).

**Tabella 6: Efficacia del vaccino per i tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipi di HPV	Infezione persistente a 6 mesi			CIN2+		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (IC 95%)	Cervari x	Controllo	% Efficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
<b>Tipi correlati al virus HPV-16 (specie 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% (<0,0; 17,2)	3	8	62,5% (<0,0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0,0; 21,0)	24	33	27,6% (<0,0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0,0; 7,7)	15	21	28,5% (<0,0; 65,7)
<b>Tipi correlati al virus HPV-18 (specie A7)</b>						
HPV-39	175	184	4,8% (<0,0; 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% (<0,0; 23,8)	1	5	80,0% (<0,0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0,0; 21,9)	11	15	26,8% (<0,0; 69,6)
<b>Altri tipi</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% (<0,0; 13,1)	7	13	46,1% (<0,0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0,0; 19,6)	7	16	56,4% (<0,0; 84,8)
n= numero di casi						
<p><sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, erano DNA negative al mese 0 e al mese 6 per il tipo di HPV rilevante. Sono stati calcolati i limiti dell'intervallo di confidenza circa l'efficacia del vaccino. Quando il valore zero è incluso, cioè quando il limite inferiore del IC è &lt;0 l'efficacia non è considerata statisticamente significativa.</p> <p>L'efficacia contro CIN3 è stata dimostrata solo per l'HPV-31 e non vi erano evidenze di protezione contro AIS per qualsiasi altro tipo di HPV.</p>						

#### Efficacia clinica in donne dai 26 anni di età

L'efficacia di Cervarix è stata valutata in uno studio clinico di fase III in doppio cieco, randomizzato (HPV-015) che ha incluso un totale di 5.778 donne di età compresa tra i 26 e 72 anni (mediana 37,0 anni). Lo studio è stato condotto in Nord America, America Latina, Asia Pacifica e Europa. L'analisi finale è stata condotta al termine dello studio, 7 anni dopo la prima vaccinazione. L'endpoint primario era una combinazione di un endpoint virologico e un endpoint istopatologico: infezione persistente a 6 mesi correlata a HPV-16/18 e/o CIN1+. Le analisi primarie di efficacia sono state eseguite sulla coorte ATP per l'efficacia e sulla TVC, che comprendeva un sottoinsieme di donne - fino al 15% - con una storia di infezione o malattia associata a HPV (definita come due o più strisci anormali in sequenza, colposcopia anormale, o biopsia o trattamento della cervice dopo striscio

anormale o riscontri da colposcopia). L'inserimento di questo sottoinsieme ha permesso la valutazione dell'efficacia profilattica in una popolazione rappresentativa del mondo reale, poiché le donne adulte sono generalmente il gruppo di età target per lo screening della cervice.

L'efficacia del vaccino a conclusione dello studio è riassunta nella seguente tabella:

Non ci sono prove che la prevenzione di un'infezione persistente che dura per almeno 6 mesi sia un marker surrogato rilevante per la prevenzione del cancro del collo dell'utero nelle donne dai 26 anni di età.

**Tabella 7 – Efficacia del vaccino a conclusione dello studio HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controll o	% Efficacia (IC 96,2%)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (IC 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
IP 6M e/o CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8; 67,0)
IP 6M	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (<0,0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (<0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4; 78,5)
IP 6M in soggetti sieropositivi solo al dato di partenza	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Efficacia di protezione crociata</b>						
HPV-31 IP 6M	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0,0; 52,5)
HPV-45 IP 6M	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7; 84,1)
N = numero di soggetti in ogni gruppo N = numero di soggetti riportanti almeno un evento in ogni gruppo IP 6M = infezione persistente a 6 mesi IC = Intervallo di Confidenza ASC-US = Atypical Cells of Undetermined Significance (citologia anormale) <sup>(1)</sup> 3 dosi di vaccino, DNA negative e siero negative al mese 0 (se non specificato) e DNA negative al 6° mese per i tipi HPV rilevanti (HPV-16 e/o HPV-18) <sup>(2)</sup> almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal HPV DNA e stato sierico (se non specificato) al mese 0. Inclusi 15% dei soggetti con storia precedente di malattia/infezione HPV.						

L'efficacia del vaccino contro  $\geq$ ASC-US (citologia anormale) associata a tipi oncogeni non-vaccinali è stata del 37,2% (IC 96,2% [21,3; 50,1]) (ATP).

L'efficacia contro CIN1+ a prescindere dal tipo di HPV rilevato nella lesione è stato del 22,9% (IC 96,2% [4,8; 37,7]) (TVC).

Non c'è stata evidenza di protezione dalla malattia causata da HPV in soggetti dai 25 anni di età che erano DNA positivi e/o con la citologia anormale all'entrata nello studio.

### Immunogenicità

#### Risposta immunitaria di Cervarix dopo il primo ciclo di vaccinazione

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.

La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA (versione 2, metodologia MedImmune, modificata da GSK) tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.465 soggetti di sesso femminile di età dai 9 ai 55 anni e in oltre 800 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 10 e 18 anni.

Negli studi clinici, più del 99% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

#### Persistenza della risposta immunitaria a Cervarix

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Nello studio 023 (un sottogruppo dello studio 001/007) la risposta immunitaria continuava ad essere valutata fino a 113 mesi. Nel gruppo vaccino, 92 soggetti disponevano di dati di immunogenicità per l'intervallo [M107-M113] dopo la somministrazione della prima dose di vaccino con follow-up mediano di 8,9 anni. Il 100% di questi soggetti (IC 95%: 96,1;100) è rimasto sieropositivo per HPV-16 e HPV-18 con il test ELISA.

Le GMT delle IgG indotte dal vaccino sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese e hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino all'intervallo [M107-M113] continuando a rimanere, sia per HPV-16 che per HPV-18, almeno 10 volte superiori alle GMT determinate con il test ELISA, osservate in donne la cui infezione naturale da HPV era stata eliminata.

Nello studio 008, l'immunogenicità fino al 48° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001. E' stato osservato un profilo di cinetica simile con gli anticorpi neutralizzanti.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. 470 soggetti (di cui 142 di età tra i 15 e i 25 anni, 172 di età tra i 26 e i 45 anni e 156 di età tra i 46 e i 55 anni) che hanno portato a termine lo studio HPV-014 ricevendo la schedula a tre dosi sono stati seguiti fino a 10 anni nello studio di estensione HPV-060. Dieci anni dopo la somministrazione della prima dose, il 100% dei soggetti di età 15-25 anni, 99,2% dei soggetti di età 26-45 anni e 96,3% dei soggetti di età 46-55 anni erano ancora sieropositivi per HPV-16, e 99,2%, 93,7% e 83,8% per HPV-18, rispettivamente. In tutti i gruppi di età, le GMTs sono rimaste almeno da 5 a 32 volte per HPV-16 e da 3 a 14 volte per HPV-18 al di sopra di quelle riscontrate in donne dopo un'infezione naturale per entrambi gli antigeni.

#### Evidenza di Risposta Anamnesticca (Memoria Immunitaria)

Nello studio 024 (un sottoinsieme dello studio 001/007) è stata somministrata una dose challenge di Cervarix a 65 soggetti dopo un intervallo medio di 6,8 anni dalla somministrazione della prima dose di

vaccino. A distanza di una settimana e di un mese dalla dose challenge è stata osservata una risposta immune anamnesticca a HPV-16 e HPV-18 (con ELISA), le GMTs, un mese dopo la dose challenge, superavano quelle osservate un mese dopo la vaccinazione primaria a 3 dosi.

#### Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In una analisi aggregata (HPV-029, HPV-30 e HPV-48), il 99,7% e il 100% delle bambine dell'età di 9 anni hanno reagito sierologicamente all'HPV tipo 16 e 18, rispettivamente dopo la terza dose (al mese 7) con GMTs almeno 1,4 volte e 2,4 volte più elevate quando confrontate ai soggetti di sesso femminile con età compresa tra i 10-14 anni e i 15-25 anni, rispettivamente.

In due studi clinici (HPV-012 e HPV-013) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

Negli studi clinici (HPV-070 e HPV-048) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 9 e i 14 anni che hanno ricevuto un ciclo con schedula a 2 dosi (0, 6 mesi o 0, 12 mesi) e in giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni che hanno ricevuto Cervarix secondo la schedula standard 0, 1, 6 mesi, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 un mese dopo la seconda dose. La risposta immunitaria dopo 2 dosi nelle bambine e ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni è risultata non inferiore alla risposta dopo 3 dosi nelle giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni.

Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix viene estesa alla fascia di età compresa tra i 9 e i 14 anni.

#### Durata della risposta immunitaria nelle donne dai 26 anni di età

Nello studio di fase III (HPV-015) nelle donne dai 26 anni in poi, tutti i soggetti presentavano sierconversione un mese dopo la terza dose. A 84 mesi, cioè 78 mesi dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione, il 99,3 % e il 95,9% delle donne inizialmente sieronegative erano rimaste sieropositive per gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18, rispettivamente. Tutte le donne inizialmente sieropositive sono rimaste sieropositive per entrambi gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18. I titoli anticorpali hanno raggiunto un picco al mese 7, sono poi gradualmente diminuiti fino al mese 18 e si sono stabilizzati fino a raggiungere un plateau fino al mese 84.

#### L'immunogenicità nei maschi di età compresa tra 10 e 18 anni

L'immunogenicità nei maschi è stata valutata in 2 studi clinici HPV-011 (N = 173) e HPV-040 (N = 556). I dati hanno mostrato un'immunogenicità simile in maschi e femmine. Nello studio HPV-011, tutti i soggetti hanno mostrato sierconversione sia per HPV-16 che 18 ed i livelli GMT erano non inferiori a quelli osservati nelle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni nello studio HPV-012.

#### Bridging di efficacia clinica contro le lesioni anali e i tumori

Nessuno studio di efficacia contro le lesioni anali precancerose è stato condotto con Cervarix. Tuttavia, gli studi condotti su bambine di età compresa tra 9 e 14 anni (studio HPV-071) e su donne di età compresa tra 18 e 45 anni (studio HPV-010) hanno stabilmente dimostrato una maggiore risposta immunitaria con Cervarix rispetto al vaccino di confronto per cui i dati di efficacia su lesioni anali precancerose risultano conclusivi ed hanno dimostrato protezione.

#### Immunogenicità in donne con infezione da HIV

Due studi clinici hanno valutato la sicurezza e l'immunogenicità di Cervarix:



1. Nello studio HPV-020, condotto in Sud Africa, 22 soggetti non infetti da HIV e 42 soggetti infetti da HIV (stadio clinico 1 WHO; coorte ATP per l'immunogenicità) hanno ricevuto Cervarix.
2. Studio HPV-019, uno studio comparativo di Cervarix e del vaccino HPV quadrivalente condotto in 289 donne non infettate da HIV (coorte ATP = 157) e 257 donne infettate da HIV (coorte ATP = 166) di età compresa tra 15 e 25 anni, in Brasile, Estonia, India e Thailandia.

All'ingresso nello studio, in entrambi gli studi, i soggetti con infezione da HIV dovevano: essere asintomatici indipendentemente dal loro stadio clinico precedente; avere una carica virale non rilevabile (cioè una carica virale <400 copie/ml) per almeno sei mesi se in terapia antiretrovirale (ART) (HPV-020) o terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) per almeno un anno (HPV-019); non avere una diagnosi di tubercolosi attiva (TB) o terapia TB; avere un conteggio di cellule CD4 > 350 cellule / mm<sup>3</sup> solo in HPV-019.

In entrambi gli studi, la sieroconversione al mese 7 in soggetti HIV infettati ricevuti Cervarix è stata del 100% per entrambi gli antigeni nella coorte ATP. Nello studio HPV-19, la sieropositività al mese 24 dopo vaccinazione con Cervarix è stata del 100% per gli anticorpi HPV-16 e > 96% per gli anticorpi HPV-18 con un livello di concentrazione media geometrica (CMG) più di 12 volte superiore alla risposta naturale dell'infezione da HPV. In entrambi gli studi, gli anticorpi GMC nei soggetti infettati da HIV sono apparsi inferiori rispetto ai soggetti HIV negativi (intervallo di confidenza 95% non sovrapponibile). Nell' HPV-019, la superiorità delle risposte immunitarie (rapporti GMT sugli anticorpi neutralizzanti) ad entrambi gli antigeni HPV-16 e HPV-18 è stata dimostrata con Cervarix rispetto al vaccino HPV quadrivalente, al 7 ° mese nei soggetti con infezione da HIV. La rilevanza clinica delle osservazioni non è nota. Non esistono dati di efficacia clinica circa la protezione contro l'infezione persistente o le lesioni precancerose nelle donne con infezione da HIV.

La reattogenicità e il profilo di sicurezza di Cervarix osservati nelle donne con infezione HIV erano in linea con il profilo di sicurezza noto in soggetti sani (vedere paragrafo 4.8).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano escreti nel latte materno umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro (NaCl)  
Sodio fosfato monobasico diidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

Tuttavia, è stata dimostrata stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato al termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

#### Flaconcino multidose

Si raccomanda l'utilizzo immediato dopo la prima apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore deve essere eliminato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Flaconcino multidose

Per la conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Siringa preriempita

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo dello stantuffo (gomma butilica) e con cappuccio in gomma.

Confezioni da 1 e 10 con o senza ago.

#### Flaconcino

0,5 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) per 1 dose con un tappo (gomma butilica).

Confezioni da 1, 10 e 100.

#### Flaconcino multidose

1 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) per 2 dosi con un tappo (gomma butilica).

Confezioni da 1, 10 e 100.

Il cappuccio e il tappo dello stantuffo della siringa e il tappo del flaconcino sono prodotti con gomma sintetica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

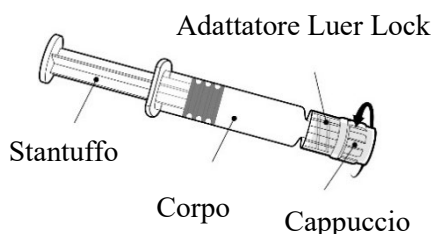
#### Siringa preriempita

Durante la conservazione della siringa si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto della siringa deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri una qualsiasi delle suddette condizioni, eliminare il vaccino.

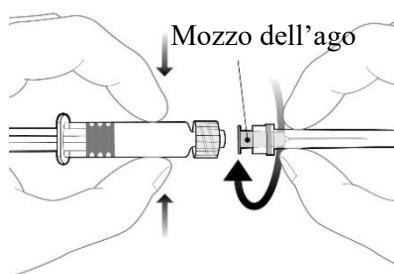
Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

### Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

### Flaconcino

Durante la conservazione del flaconcino si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri una qualsiasi delle suddette condizioni, eliminare il vaccino.

Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

### Flaconcino multidose

Durante la conservazione del flaconcino si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri una qualsiasi delle suddette condizioni, eliminare il vaccino.

Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Quando viene utilizzato il flaconcino multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere aspirata utilizzando un ago e una siringa sterili; devono essere prese precauzioni in modo da evitare la contaminazione del contenuto.

#### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgio

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

#### Siringa preriempita

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

#### Flaconcino

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

#### Flaconcino multidose

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 17 Settembre 2012

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

25 ottobre 2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Parc de la Noire Epine  
rue Fleming  
20-1300 Wavre  
Belgio

### Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
FLACONE MONODOSE, CONFEZIONE DA 1, 10, 100**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cervarix sospensione iniettabile in flaconcino  
Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI  
ATTIVI**

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina <sup>1,2</sup> L1 dell'HPV tipo 16	20 microgrammi
Proteina <sup>1,2</sup> L1 dell'HPV tipo 18	20 microgrammi
<sup>1</sup> adiuvato con AS04 contenente:	
3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL) <sup>2</sup>	50 microgrammi
<sup>2</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile  
1 flaconcino  
1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini  
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 flaconcini  
100 x 1 dose (0,5 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso intramuscolare  
Agitare prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/419/001 – confezione da 1

EU/1/07/419/002 – confezione da 10

EU/1/07/419/003 – confezione da 100

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
FLACONCINO MULTIDOSE, CONFEZIONE DA 1, 10, 100**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cervarix sospensione iniettabile, flaconcino multidose  
Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI  
ATTIVI**

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina <sup>1,2</sup> L1 dell'HPV tipo 16	20 microgrammi
Proteina <sup>1,2</sup> L1 dell'HPV tipo 18	20 microgrammi
<sup>1</sup> adiuvato con AS04 contenente: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL) <sup>2</sup>	50 microgrammi
<sup>2</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile  
1 flaconcino multidose  
2 dosi (1 ml)

10 flaconcini multidose  
10 x 2 dosi (1 ml)

100 flaconcini multidose  
100 x 2 dosi (1 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso intramuscolare  
Agitare prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura, utilizzare immediatamente o entro 6 ore se conservato in frigorifero

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/419/010 – confezione da 1

EU/1/07/419/011 – confezione da 10

EU/1/07/419/012 – confezione da 100

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
SIRINGA PRE-RIEMPITA CON O SENZA AGO, CONFEZIONE DA 1, 10**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cervarix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI  
ATTIVI**

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina <sup>1,2</sup> L1 dell'HPV tipo 16	20 microgrammi
Proteina <sup>1,2</sup> L1 dell'HPV tipo 18	20 microgrammi
<sup>1</sup> adiuvato con AS04 contenente:	
3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL) <sup>2</sup>	50 microgrammi
<sup>2</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile in siringa preriempita  
1 siringa preriempita  
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe preriempite  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 siringa preriempita + 1 ago  
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe preriempite + 10 aghi  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 siringa preriempita + 2 aghi  
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe preriempite + 20 aghi  
10 x 1 dose (0,5 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso intramuscolare  
Agitare prima dell'uso

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/419/008 – confezione da 1 senza ago  
EU/1/07/419/009 – confezione da 10 senza ago  
EU/1/07/419/004 – confezione da 1 con 1 ago  
EU/1/07/419/006 – confezione da 10 con 10 aghi  
EU/1/07/419/005 – confezione da 1 con 2 aghi  
EU/1/07/419/007 – confezione da 10 con 20 aghi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**



**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SNNN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
ETICHETTA DEL FLACONCINO MONODOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Cervarix  
Sospensione iniettabile

I.M.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
ETICHETTA DEL FLACONCINO MULTIDOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Cervarix  
Sospensione iniettabile

I.M.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 dosi (1 ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Cervarix  
Sospensione iniettabile in siringa preriempita

I.M.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **Cervarix sospensione iniettabile in flaconcino**

Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Cervarix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Cervarix
3. Come usare Cervarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cervarix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Cervarix e a cosa serve**

Cervarix è un vaccino sviluppato per proteggere dalle malattie causate da infezione da Papillomavirus umani (HPV) a partire dall'età di 9 anni.

Queste malattie comprendono:

- cancro cervicale (cancro della cervice, cioè della parte inferiore dell'utero) e cancro anale,
- lesioni pre-cancerose cervicali, vulvari, vaginali e lesioni anali (modifiche nei genitali o nelle cellule anali che comportano il rischio di evolvere in cancro).

I tipi di Papillomavirus umani (HPV) contenuti nel vaccino (tipi HPV 16 e 18) sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale, il 90% dei casi di cancro anale e il 70% delle lesioni pre-cancerose di vulva e vagina HPV-correlate. Anche altri tipi di HPV possono causare il cancro ano-genitale. Cervarix non protegge contro tutti i tipi di HPV.

Quando una donna o un uomo vengono vaccinati con Cervarix, il sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) produce anticorpi contro i ceppi di HPV 16 e 18..

Cervarix non è infettivo e pertanto non può causare le malattie correlate all'infezione da HPV.

Cervarix non cura le malattie correlate all'infezione da HPV già presenti al momento della vaccinazione.

Cervarix deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Cervarix**

#### **Non usi Cervarix:**

- se è allergico ad uno qualsiasi dei principi attivi o a uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere reazione cutanea pruriginosa, sensazione di respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di ricevere Cervarix:

- se ha un problema di sanguinamento o presenta facilmente lividi;
- se ha una qualsiasi malattia che riduce la sua resistenza alle infezioni come l'infezione da HIV;
- se è affetto da un'infezione grave con temperatura elevata. Può essere necessario rinviare la vaccinazione a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe rappresentare un problema, ma ne parli prima con il medico.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se lei o suo figlio siete svenuti in seguito ad una precedente iniezione.

Come tutti i vaccini, Cervarix può non proteggere completamente tutte le persone che sono vaccinate.

Cervarix non protegge dalle malattie causate dall'infezione da HPV dei tipi 16 o 18 se le persone sono già infettate dal Papillomavirus umano di tipo 16 o 18 al momento della vaccinazione.

Anche se la vaccinazione può proteggere contro il cancro della cervice uterina, essa non sostituisce il regolare controllo della cervice uterina. La persona vaccinata deve continuare a seguire i consigli del medico riguardo allo striscio vaginale/Pap test (test per controllare i cambiamenti delle cellule della cervice causati dall'infezione da HPV) e sulle misure di prevenzione e di protezione.

Dato che Cervarix non protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano, la persona vaccinata deve continuare ad adottare le appropriate precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e contro le malattie sessualmente trasmissibili.

Cervarix non protegge contro altre malattie non causate dal Papillomavirus umano.

#### **Altri medicinali e Cervarix**

Cervarix può essere somministrato con un altro vaccino di richiamo combinato contro difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), con un vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B (Twinrix), con un vaccino contro l'epatite B (Engerix B), o con un vaccino meningococcico sierogruppo A, C, W-135, Y coniugato con tossoide tetanico (MenACWY-TT), in un sito di iniezione distinto (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Cervarix può non raggiungere un effetto ottimale se impiegato con altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario.

Negli studi clinici, i contraccettivi orali (ad esempio la pillola) non hanno ridotto la protezione ottenuta con Cervarix.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, o se è stato vaccinato di recente con qualsiasi altro vaccino.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se la gravidanza si verifica durante il ciclo di vaccinazione o se sta pianificando una gravidanza, si raccomanda di rimandare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di usare questo vaccino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Cervarix non è in grado di influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, non guidi o non utilizzi macchinari se si sente poco bene.

#### **Cervarix contiene cloruro di sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come usare Cervarix**

#### **Come viene somministrato il vaccino**

Il medico o l’infermiere somministrerà Cervarix mediante iniezione intramuscolare nella parte superiore del braccio.

#### **Quante volte viene somministrato**

Cervarix è indicato per l’uso dai 9 anni di età.

Il numero totale di iniezioni che riceverà dipende dalla sua età al momento della prima iniezione:

#### Se lei ha un’età compresa tra i 9 e i 14 anni

riceverà due iniezioni:

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima iniezione

#### Se lei ha un’età pari o superiore a 15 anni

riceverà 3 iniezioni:

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione

Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se necessario, la schedula di vaccinazione può essere più flessibile. Parli con il medico per maggiori informazioni.

Quando Cervarix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che Cervarix (e non un altro vaccino contro il virus HPV) venga somministrato per il ciclo completo di vaccinazione.

Cervarix non è raccomandato per l’uso sotto i 9 anni di età.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

#### **Se salta una dose**

È importante che segua le istruzioni ricevute dal medico o dall’infermiere circa le visite per le somministrazioni successive. Se dimentica di tornare per la somministrazione alla data fissata, chiedi consiglio al medico.

Se non termina il ciclo completo di vaccinazione (due o tre iniezioni in funzione dell’età al momento della vaccinazione), può non ottenere la risposta e la protezione ottimali.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Cervarix sono i seguenti:



- ◆ Molto comuni (più frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino):
  - ◆ dolore o fastidio al sito di iniezione
  - arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
  - mal di testa
  - ◆ dolore muscolare, dolore o debolezza muscolare (non causati da esercizio fisico)
  - ◆ stanchezza
- ◆ Comuni (meno frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 100):
  - ◆ sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
  - ◆ prurito, arrossamento della pelle, orticaria
  - ◆ dolore alle articolazioni
  - ◆ febbre (temperatura uguale o superiore a 38°C)
- ◆ Non comuni (meno frequenti di 1 ogni 100 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 1.000):
  - infezioni del tratto respiratorio superiore (infezione del naso, della gola o della trachea)
  - capogiri
  - altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, formicolio o intorpidimento.

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Cervarix includono:

- reazioni allergiche. Queste possono essere riconosciute tramite:
  - eritema pruriginoso alle mani e ai piedi,
  - gonfiore agli occhi e al viso,
  - difficoltà a respirare o a deglutire,
  - improvviso calo della pressione sanguigna e perdita di coscienza.
 Queste reazioni avvengono solitamente prima di lasciare lo studio medico. Tuttavia se suo figlio dovesse avere uno qualsiasi di questi sintomi contatti urgentemente un medico.
- gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- svenimento talvolta accompagnato da tremore o rigidità.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V\\*](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Cervarix**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

## Cosa contiene Cervarix

- I principi attivi sono:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup>adiuvato con AS04 contenente:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
--	----------------

<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale
--	--

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate dall'insetto *Trichoplusia ni*.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro (NaCl), sodio fosfato monobasico diidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) e acqua per preparazioni iniettabili.

## Descrizione dell'aspetto di Cervarix e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile.

Cervarix è una sospensione bianca torbida.

Cervarix è disponibile in flaconcini da 1 dose (0,5 ml) in confezioni da 1, 10 e 100 pezzi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals Тел. +359  
80018205

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
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 Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00

### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356  
80065004

dk-info@gsk.com

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372  
8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357  
80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371  
80205045

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SATel: +40  
800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386  
80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +421  
800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Irlanda del Nord)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44(0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia, è stata dimostrata stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato al termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

Durante la conservazione del flaconcino si può osservare un deposito bianco fine con un surnatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale, prima di effettuare la somministrazione.

In caso si riscontri una qualsiasi di tali condizioni, eliminare il vaccino.

Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**

### **Cervarix sospensione iniettabile, flaconcino multidose**

Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Cervarix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Cervarix
3. Come usare Cervarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cervarix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Cervarix e a cosa serve**

Cervarix è un vaccino sviluppato per proteggere dalle malattie causate da infezione da Papillomavirus umani (HPV) a partire dall'età di 9 anni.

Queste malattie comprendono:

- cancro cervicale (cancro della cervice, cioè della parte inferiore dell'utero) e cancro anale,
- lesioni pre-cancerose cervicali, vulvari, vaginali e lesioni anali (modifiche nei genitali o nelle cellule anali che comportano il rischio di evolvere in cancro).

I tipi di Papillomavirus umani (HPV) contenuti nel vaccino (tipi HPV 16 e 18) sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale, il 90% dei casi di cancro anale e il 70% delle lesioni pre-cancerose di vulva e vagina HPV-correlate. Anche altri tipi di HPV possono causare il cancro ano-genitale. Cervarix non protegge contro tutti i tipi di HPV.

Quando una donna o un uomo vengono vaccinati con Cervarix, il sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) produce anticorpi contro i ceppi di HPV 16 e 18.

Cervarix non è infettivo e pertanto non può causare le malattie correlate all'infezione da HPV.

Cervarix non cura le malattie correlate all'infezione da HPV già presenti al momento della vaccinazione.

Cervarix deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Cervarix**

#### **Non usi Cervarix:**

- se è allergica ad uno qualsiasi dei principi attivi o a uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere reazione cutanea pruriginosa, sensazione di respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di ricevere Cervarix:

- se ha un problema di sanguinamento o presenta facilmente lividi;
- se ha una qualsiasi malattia che riduce la sua resistenza alle infezioni come l'infezione da HIV;
- se è affetta da un' infezione grave con temperatura elevata. Può essere necessario rinviare la vaccinazione a dopo la guarigione. Un' infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe rappresentare un problema, ma ne parli prima con il medico.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se lei o suo figlio siete svenuti in seguito ad una precedente iniezione.

Come tutti i vaccini, Cervarix può non proteggere completamente tutte le persone che sono vaccinate.

Cervarix non protegge dalle malattie causate dall'infezione da HPV dei tipi 16 o 18 se le persone sono già infettate dal Papillomavirus umano di tipo 16 o 18 al momento della vaccinazione.

Anche se la vaccinazione può proteggere contro il cancro della cervice uterina, essa non sostituisce il regolare controllo della cervice uterina. La persona vaccinata deve continuare a seguire i consigli del medico sullo striscio vaginale/Pap test (test per controllare i cambiamenti delle cellule della cervice causati dall'infezione da HPV) e sulle misure di prevenzione e di protezione.

Dato che Cervarix non protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano, la persona vaccinata deve continuare ad adottare le appropriate precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e contro le malattie sessualmente trasmissibili.

Cervarix non protegge contro altre malattie non causate dal Papillomavirus umano.

#### **Altri medicinali e Cervarix**

Cervarix può essere somministrato con un altro vaccino di richiamo combinato contro difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), con un vaccino combinato contro epatite A ed epatite B (Twinrix), con un vaccino contro epatite B (Engerix B), o con un vaccino meningococcico sierogruppo A, C, W-135, Y coniugato con tossoide tetanico (MenACWY-TT), in un sito di iniezione distinto (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Cervarix può non raggiungere un effetto ottimale se impiegato con altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario.

Negli studi clinici, i contraccettivi orali (es. la pillola) non hanno ridotto la protezione ottenuta con Cervarix.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, o se è stato vaccinato di recente con qualsiasi altro vaccino.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se la gravidanza si verifica durante il ciclo di vaccinazione o se sta pianificando una gravidanza, si raccomanda di rimandare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di usare questo vaccino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Cervarix non è in grado di influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, non guidi o non utilizzi macchinari se si sente poco bene.

#### **Cervarix contiene cloruro di sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come usare Cervarix**

#### **Come viene somministrato il vaccino**

Il medico o l’infermiere somministrerà Cervarix mediante iniezione intramuscolare nella parte superiore del braccio.

#### **Quante volte viene somministrato**

Cervarix è indicato per l’uso dai 9 anni di età.

Il numero totale di iniezioni che riceverà dipende dalla sua età al momento della prima iniezione:

#### Se lei ha un’età compresa tra i 9 e i 14 anni

riceverà 2 iniezioni:

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: tra 5 e 13 mesi dopo la prima iniezione

#### Se lei ha 15 anni o più

riceverà 3 iniezioni:

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione

Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se necessario, la schedula di vaccinazione può essere più flessibile. Parli con il medico per maggiori informazioni.

Quando Cervarix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che Cervarix (e non un altro vaccino contro il virus HPV) venga somministrato per il ciclo completo di vaccinazione.

Cervarix non è raccomandato per l’uso sotto i 9 anni di età.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

#### **Se salta una dose**

È importante che segua le istruzioni ricevute dal medico o dall’infermiere circa le visite per le somministrazioni successive. Se dimentica di tornare per la somministrazione alla data fissata, chiedi consiglio al medico.

Se non termina il ciclo completo di vaccinazione (due o tre iniezioni in funzione dell’età al momento della vaccinazione), può non ottenere la risposta e la protezione ottimali.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Cervarix sono i seguenti:

- ◆ Molto comuni (più frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino):
  - ◆ dolore o fastidio al sito di iniezione
  - arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
  - mal di testa
  - ◆ dolore muscolare, dolore o debolezza muscolare (non causati da esercizio fisico)
  - ◆ stanchezza
- ◆ Comuni (meno frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 100):
  - ◆ sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
  - ◆ prurito, arrossamento della pelle, orticaria
  - ◆ dolore alle articolazioni
  - ◆ febbre (temperatura uguale o superiore a 38°C)
- ◆ Non comuni (meno frequenti di 1 ogni 100 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 1.000):
  - infezioni del tratto respiratorio superiore (infezione del naso, della gola o della trachea)
  - capogiri
  - altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, formicolio o intorpidimento.

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Cervarix includono:

- reazioni allergiche. Queste possono essere riconosciute tramite:
  - eritema pruriginoso alle mani e ai piedi,
  - gonfiore agli occhi e al viso,
  - difficoltà a respirare o a deglutire,
  - improvviso calo della pressione sanguigna e perdita di coscienza.
 Queste reazioni avvengono solitamente prima di lasciare lo studio medico. Tuttavia se suo figlio dovesse avere uno qualsiasi di questi sintomi contatti urgentemente un medico.
- gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- svenimento talvolta accompagnato da tremore o rigidità.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V\\*](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Cervarix**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Si raccomanda l'utilizzo immediato dopo la prima apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore esso deve essere scartato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.



## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Cervarix

- I principi attivi sono:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup>adiuvato con AS04 contenente:

3- <i>O</i> -desacyl-4'- monofosforil lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
---	----------------

<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale
--	--

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate dall'insetto *Trichoplusia ni*.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro (NaCl), sodio fosfato monobasico diidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Cervarix e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile.

Cervarix è una sospensione bianca torbida.

Cervarix è disponibile in flaconi da 2 dosi (1 ml) in confezioni da 1, 10 e 100 pezzi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370  
80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel. +359  
80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
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 Biologicals SATel.: +36  
80088309

**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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385  
800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357  
80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371  
80205045

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356  
80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SATel: +40  
800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386  
80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +421  
800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Irlanda del Nord)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia, è stata dimostrata stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato al termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

Durante la conservazione del flaconcino si può osservare un deposito bianco fine con un surnatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale, prima di effettuare la somministrazione.

In caso si riscontri una qualsiasi di tali condizioni, eliminare il vaccino.

Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Quando viene utilizzato il flaconcino multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere aspirata utilizzando un ago e una siringa sterili; devono essere prese precauzioni in modo da evitare la contaminazione del contenuto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**

### **Cervarix sospensione iniettabile in siringa preriempita**

Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Cervarix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Cervarix
3. Come usare Cervarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cervarix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Cervarix e a cosa serve**

Cervarix è un vaccino sviluppato per proteggere dalle malattie causate da infezione da Papillomavirus umani (HPV) a partire dall'età di 9 anni.

Queste malattie comprendono:

- cancro cervicale (cancro della cervice, cioè della parte inferiore dell'utero) e cancro anale,
- lesioni pre-cancerose cervicali, vulvari, vaginali e lesioni anali (modifiche nei genitali o nelle cellule anali che comportano il rischio di evolvere in cancro).

I tipi di Papillomavirus umani (HPV) contenuti nel vaccino (tipi HPV 16 e 18) sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale, il 90% dei casi di cancro anale e il 70% delle lesioni pre-cancerose di vulva e vagina HPV-correlate. Anche altri tipi di HPV possono causare il cancro ano-genitale. Cervarix non protegge contro tutti i tipi di HPV.

Quando una donna o un uomo vengono vaccinati con Cervarix, il sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) produce anticorpi contro i ceppi di HPV 16 e 18.

Cervarix non è infettivo e pertanto non può causare le malattie correlate all'infezione da HPV.

Cervarix non cura le malattie correlate all'infezione da HPV già presenti al momento della vaccinazione.

Cervarix deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Cervarix**

##### **Non usi Cervarix:**

- se è allergica ad uno qualsiasi dei principi attivi o a uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere reazione cutanea pruriginosa, sensazione di respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di ricevere Cervarix:

- se ha un problema di sanguinamento o presenta facilmente lividi;

- se ha una qualsiasi malattia che riduce la sua resistenza alle infezioni come l'infezione da HIV;
- se è affetto da un' infezione grave con temperatura elevata. Può essere necessario rinviare la vaccinazione a dopo la guarigione. Un' infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe rappresentare un problema, ma ne parli prima con il medico.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se lei o suo figlio siete svenuti in seguito ad una precedente iniezione.

Come tutti i vaccini, Cervarix può non proteggere completamente tutte le persone che sono vaccinate.

Cervarix non protegge dalle malattie causate dall'infezione da HPV dei tipi 16 o 18 se le persone sono già infettate dal Papillomavirus umano di tipo 16 o 18 al momento della vaccinazione.

Anche se la vaccinazione può proteggere contro il cancro della cervice uterina, essa non sostituisce il regolare controllo della cervice uterina. La persona vaccinata deve continuare a seguire i consigli del medico sullo striscio vaginale/Pap test (test per controllare i cambiamenti delle cellule della cervice causati dall'infezione da HPV) e sulle misure di prevenzione e di protezione.

Dato che Cervarix non protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano, la persona vaccinata deve continuare ad adottare le appropriate precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e contro le malattie sessualmente trasmissibili.

Cervarix non protegge contro altre malattie non causate dal Papillomavirus umano.

#### **Altri medicinali e Cervarix**

Cervarix può essere somministrato con un altro vaccino di richiamo combinato contro difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), con un vaccino combinato contro epatite A ed epatite B (Twinrix), con un vaccino contro epatite B (Engerix B o con un vaccino meningococcico sierogruppo A, C, W-135, Y coniugato con tossoide tetanico (MenACWY-TT), in un sito di iniezione distinto (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Cervarix può non raggiungere un effetto ottimale se impiegato con altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario.

Negli studi clinici, i contraccettivi orali (ad esempio la pillola) non hanno ridotto la protezione ottenuta con Cervarix.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, o se è stato vaccinato di recente con qualsiasi altro vaccino.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se la gravidanza si verifica durante il ciclo di vaccinazione o se sta pianificando una gravidanza, si raccomanda di rimandare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di usare questo vaccino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Cervarix non è in grado di influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, non guidi o non utilizzi macchinari se si sente poco bene.

#### **Cervarix contiene cloruro di sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come usare Cervarix**

#### **Come viene somministrato il vaccino**

Il medico o l’infermiere somministrerà Cervarix mediante iniezione intramuscolare nella parte superiore del braccio.

#### **Quante volte viene somministrato**

Cervarix è indicato per l’uso dai 9 anni di età.

Il numero totale di iniezioni che riceverà dipende dalla sua età al momento della prima iniezione:

#### Se lei ha un’età compresa tra i 9 e i 14 anni

riceverà 2 iniezioni:

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima iniezione

#### Se lei ha 15 anni o più

riceverà 3 iniezioni:

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione

Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se necessario, la schedula di vaccinazione può essere più flessibile. Parli con il medico per maggiori informazioni.

Quando Cervarix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che Cervarix (e non un altro vaccino contro il virus HPV) venga somministrato per il ciclo completo di vaccinazione.

Cervarix non è raccomandato per l’uso sotto i 9 anni di età.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

#### **Se salta una dose**

È importante che segua le istruzioni ricevute dal medico o dall’infermiere circa le visite per le somministrazioni successive. Se dimentica di tornare per la somministrazione alla data fissata, chiedi consiglio al medico.

Se non termina il ciclo completo di vaccinazione (due o tre iniezioni in funzione dell’età al momento della vaccinazione), può non ottenere la risposta e la protezione ottimali.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Cervarix sono i seguenti:

- ◆ Molto comuni (più frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino): dolore o fastidio al sito di iniezione, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione, mal di testa, dolore muscolare, dolore o debolezza muscolare (non causati da esercizio fisico), stanchezza.
- ◆ Comuni (meno frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 100): sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, prurito, arrossamento della pelle, orticaria, dolore alle articolazioni, febbre (temperatura uguale o superiore a 38°C).
- Non comuni (meno frequenti di 1 ogni 100 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 1.000): infezioni del tratto respiratorio superiore (infezione del naso, della gola o della trachea), capogiri, altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, formicolio o intorpidimento.

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Cervarix includono:

- reazioni allergiche. Queste possono essere riconosciute tramite:
  - eritema pruriginoso alle mani e ai piedi,
  - gonfiore agli occhi e al viso,
  - difficoltà a respirare o a deglutire,
  - improvviso calo della pressione sanguigna e perdita di coscienza.
 Queste reazioni avvengono solitamente prima di lasciare lo studio medico. Tuttavia se suo figlio dovesse avere uno qualsiasi di questi sintomi contatti urgentemente un medico.
- gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- svenimento talvolta accompagnato da tremore o rigidità.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.\*.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Cervarix**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Cervarix**

- I principi attivi sono:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup> adiuvato con AS04 contenente: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> ) totale	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate dall'insetto *Trichoplusia ni*.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro (NaCl), sodio fosfato monobasico diidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Cervarix e contenuto della confezione**

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Cervarix è una sospensione bianca torbida.

Cervarix è disponibile in siringhe preriempite da 1 dose con o senza aghi separati in confezioni da 1 e 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
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 Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100



produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Irlanda del Nord)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia, è stata dimostrata stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato al termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

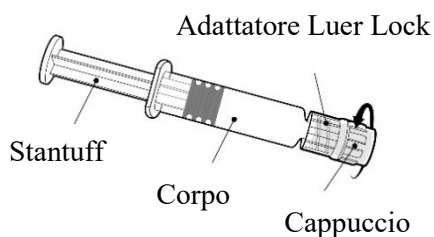
Durante la conservazione della siringa si può osservare un deposito bianco fine con un surnatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto della siringa deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale, prima di effettuare la somministrazione.

In caso si riscontri una qualsiasi di tali condizioni, eliminare il vaccino.

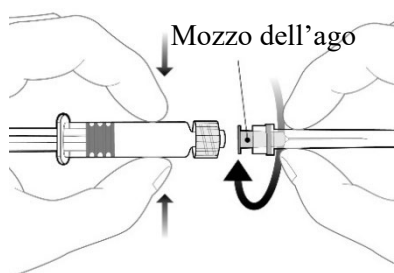
Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

#### Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.