

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cervarix suspensão injetável em seringa pré-cheia
Cervarix suspensão injetável em frasco para injetáveis
Cervarix suspensão injetável em recipiente multidose

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 ^{2,3,4} do Papilomavírus Humano ¹ do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3,4} do Papilomavírus Humano ¹ do tipo 18	20 microgramas

¹Papilomavírus Humano = HPV

²com adjuvante AS04 que contém:

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

³ adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH) ₃)	0,5 miligramas Al ³⁺ no total
---	--

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.
Suspensão branca e turva.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O esquema de vacinação depende da idade do indivíduo.

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

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

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

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

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

População pediátrica (crianças < 9 anos de idade)

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

Modo de administração

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Utilização com outras vacinas

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), sem interferência clinicamente relevante com resposta em anticorpos a todos os componentes de qualquer uma das vacinas. A administração sequencial da vacina combinada dTpa-IPV seguida da administração de Cervarix um mês depois tendeu a originar GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiores, comparativamente a Cervarix isolado. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Cervarix pode também ser administrado concomitantemente com a vacina meningocócica conjugada com o toxoide tetânico para os serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT); com a vacina combinada contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (Twinrix) ou com a vacina contra a hepatite B (ADNr) (Engerix B).

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

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

Utilização com contraceptivos hormonais

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

Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Ver secção 4.4.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

Não existe informação sobre a fertilidade disponível.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Lista em formato tabelar das reações adversas

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

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Ensaio clínicos		
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas

Doenças gastrointestinais	Frequentes	Sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Comichão/prurido, erupções cutâneas, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço, fadiga
	Frequentes	Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Pouco frequentes	Outras reações no local da injeção, tais como endurecimento, parestesia local
Experiência de pós-comercialização		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida*	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida*	Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida*	Doenças do sistema nervoso Síncope ou resposta vasovagal a injeções, por vezes acompanhada de movimentos tonicoclónicos (ver secção 4.4)

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Estima-se que os HPV-16 e HPV-18 sejam responsáveis por cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero, 90% de casos de cancro do ânus, 70% dos casos de neoplasia intraepitelial da vagina e da

vulva de alto grau relacionados com o HPV e 78% dos casos de neoplasia intraepitelial do ânus de alto grau (AIN 2/3) relacionados com o HPV.

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

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

Estudos clínicos

Eficácia clínica em mulheres dos 15 aos 25 anos de idade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP ⁽¹⁾		
	Análise de fim do ensaio clínico ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Controlo (N = 7.305)	% de eficácia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

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

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

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

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

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

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

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

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

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP ⁽¹⁾		
	Análise de fim do ensaio clínico ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Controlo (N = 7.305)	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infeção persistente aos 6 meses	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
Infeção persistente aos 12 meses	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)
N = número de indivíduos incluídos em cada grupo n = número de casos ⁽¹⁾ ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas e seronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18) ⁽²⁾ tempo de seguimento médio de 40 meses após a dose 3			

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

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

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

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

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

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

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

Objetivo HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Análise de fim do ensaio clínico ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Controlo (N = 8.708)	% de eficácia (IC 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

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

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

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

Objetivo HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Análise de fim do ensaio clínico ⁽²⁾		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infeção persistente aos 6 meses	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6;64,8)
Infeção persistente aos 12 meses	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7;62,8)

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

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

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

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

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

	Análise de fim do ensaio clínico ⁽³⁾				
	Cervarix		Controlo		% de eficácia (IC 95%)
	N	Casos	N	Casos	
CIN2+					
TVC sem infecção anterior ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC sem infecção anterior ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = número de indivíduos incluídos em cada grupo					
⁽¹⁾ TVC sem infecção anterior: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) que apresentavam citologia normal, eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos oncogénicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.					
⁽²⁾ TVC: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) independentemente do estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado serológico no início do estudo.					
⁽³⁾ tempo de seguimento médio de 44 meses após a dose 1					

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

Eficácia protetora cruzada

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

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

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

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

ATP ⁽¹⁾						
Tipo de HPV	Infecção persistente aos 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Controlo	% de eficácia (IC 95%)	Cervari x	Controlo	% de eficácia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados com o HPV-16 (espécies A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0,0;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)
Tipos relacionados com o HPV-18 (espécies A7)						
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)
Outros tipos						
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= número de casos						
⁽¹⁾ ATP: inclui mulheres que receberam 3 doses de vacina, eram ADN negativas ao mês 0 e ao mês 6 para o tipo de HPV relevante.						
Foram calculados os limites do intervalo de confiança em torno da eficácia da vacina. Quando se inclui o valor zero, ou seja, quando o limite inferior do IC é < 0, a eficácia não é considerada como sendo estatisticamente significativa.						
A eficácia contra CIN3 foi apenas demonstrada para o HPV-31 e não houve evidência de proteção contra AIS para qualquer tipo de HPV.						

Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade e superior

A eficácia clínica de Cervarix foi avaliada num ensaio clínico, em dupla ocultação, com aleatorização de fase III (HPV-015) que incluiu um total de 5778 mulheres com 26-72 anos de idade (mediana: 37,0 anos). O estudo foi realizado na América do Norte, América Latina, Ásia Pacífico e Europa. Foi realizada uma análise final aquando da conclusão do estudo, 7 anos após a primeira vacinação. O objetivo primário foi uma combinação do objetivo histopatológico e virológico: infecção persistente aos 6 meses e/ou CIN1+relacionados com HPV16/18. A análise primária de eficácia foi realizada na

coorte ATP para a eficácia e no TVC que incluía um subgrupo de até 15% de mulheres com história de infeção ou doença associada com o HPV (definidas como dois ou mais esfregaços anormais consecutivos, colposcopia anormal ou biopsia ou tratamento do colo do útero anormal após os resultados da colposcopia ou esfregaço). A inclusão deste subgrupo permitiu avaliar a eficácia profilática numa população que se considera refletir o cenário do mundo real, uma vez que as mulheres adultas são o grupo etário geralmente direcionado para o rastreio do colo do útero.

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

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

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

Objetivo	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervari x	Control o	% Eficácia (IC 96,2%)	Cervarix	Controlo	% Eficácia (IC 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
IP 6M e/ou 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 em indivíduos seropositivos apenas na linha basal	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3; 60,4)
Eficácia protetora cruzada						
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	23/2.127	78,7% (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7; 84,1)

N = números de indivíduos em cada grupo

n = número de indivíduos que notificaram pelo menos um acontecimento em cada grupo

IP 6M = infeção persistente aos 6 meses

IC = Intervalo de Confiança

ASC-US = *Atypical Cells of Undetermined Significance* - células atípicas de significado indeterminado (citologia anormal)

⁽¹⁾ 3 doses de vacina, ADN negativas e seronegativas ao mês 0 (exceto se especificado) e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18)

⁽²⁾ pelo menos uma dose de vacina, independentemente do estado quanto ao ADN de HPV e estado serológico (exceto se especificado) ao mês 0. Inclui 15% de indivíduos com história prévia de doença/infeção por HPV

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

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

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

Imunogenicidade

Resposta imunitária a Cervarix após o esquema de vacinação primário

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

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

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

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

Persistência da resposta imunitária a Cervarix

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

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

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

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

Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenicidade em mulheres com infeção pelo HIV

A segurança e a imunogenicidade de Cervarix foram avaliadas em dois estudos clínicos:

1. No estudo HPV-020, realizado na África do Sul, Cervarix foi administrado a 22 indivíduos não infetados por VIH e a 42 indivíduos infetados por VIH (estadio clínico I da OMS; coorte ATP para a imunogenicidade).
2. Estudo HPV-019, estudo comparativo entre Cervarix e a vacina contra o HPV quadrivalente realizado em indivíduos do sexo feminino com 15-25 anos de idade, 289 (ATP coorte = 57) não infetadas por VIH e 257 (ATP coorte= 166) infetadas por VIH, no Brasil, Estónia, Índia e Tailândia.

À entrada no estudo, os indivíduos infetados por VIH em ambos os estudos tinham de: estar assintomáticos, independentemente do seu estadio clínico prévio; ter carga viral não detetável (i.e., carga viral < 400 cópias/ml) à pelo menos seis meses se em terapia antirretroviral (ART) (HPV-020) ou em terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) à pelo menos um ano (HPV-019); não ter sido diagnosticado com tuberculose (TB) ativa ou em terapia TB; no estudo HPV-019 apenas, ter uma contagem celular de CD4 > 350 células/mm³.

Em ambos os estudos, nos indivíduos infetados por VIH os quais foi administrado Cervarix, a seroconversão ao mês 7 foi de 100% para ambos os antígenos na coorte ATP. No estudo HPV-019, a seropositividade ao mês 24 após a vacinação foi de 100% para os anticorpos HPV-16 e de >96% para os anticorpos HPV-18, com um nível da concentração média geométrica (*Geometric Mean Concentration* - GMC) mais de 12 vezes superior ao da resposta à infeção natural por HPV.

Em ambos os estudos, a GMC de anticorpos nos indivíduos infetados por VIH parece menor que nos indivíduos VIH negativos (sem sobreposição do intervalo de confiança de 95%). No estudo HPV-019, a superioridade das respostas imunitárias (índices GMT de anticorpos neutralizantes) para os antígenos HPV-16 e HPV-18 foi demonstrada com Cervarix, em comparação com a vacina contra o HPV quadrivalente, ao mês 7 em indivíduos infetados por VIH. A relevância clínica destas observações não é conhecida, Não existe informação de eficácia clínica sobre a proteção contra a infeção persistente ou lesões pré-cancerosas entre as mulheres infetadas por VIH.

O perfil de reactogenicidade e segurança de Cervarix observado nas mulheres infetadas por VIH foi em linha com o perfil de segurança conhecido nos indivíduos saudáveis (ver secção 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato monossódico di-hidratado (NaH₂PO₄.2H₂O)
Água para preparações injetáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

5 anos.

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

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

Frasco para injetáveis multidose

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frasco para injetáveis multidose

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um travão de êmbolo (borracha de butilo) com e com uma tampa de borracha na extremidade.

Embalagens de 1 e 10, com ou sem agulhas.

Frasco para injetáveis

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

Embalagens de 1, 10 e 100.

Frasco para injetáveis multidose

1 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro Tipo I) para 2 doses com rolha (borracha de butilo).

Embalagens de 1, 10 e 100.

A extremidade da tampa e o travão de borracha do êmbolo da seringa pré-cheia e a tampa do frasco para injetáveis são feitas de borracha sintética.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

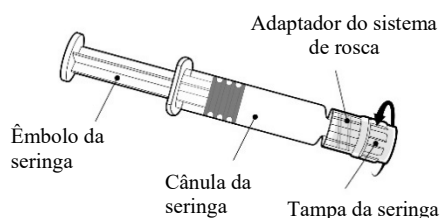
Seringa pré-cheia

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

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

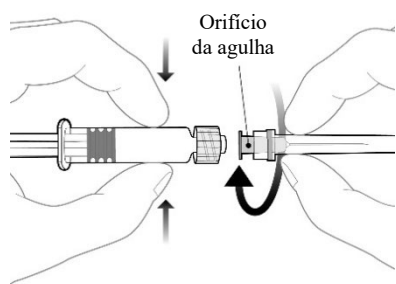
A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto de volta no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Frasco para injetáveis

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

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

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

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Frasco para injetáveis multidose

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

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

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

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

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

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Seringa pré-cheia

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

Frasco para injetáveis

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

Frasco para injetáveis multidose

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

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

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2007

Data da última renovação: 17 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/AAAA

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

Libertação oficial do lote

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

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

• **Relatórios periódicos de segurança atualizados (RPS)**

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 ^{1,2} HPV tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 ^{1,2} HPV tipo 18	20 microgramas

¹com adjuvante AS04 que contém:

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 ^{1,2} HPV tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 ^{1,2} HPV tipo 18	20 microgramas

¹com adjuvante AS04 que contém:

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/07/419/010 – embalagem de 1

EU/1/07/419/011 – embalagem de 10

EU/1/07/419/012 – embalagem de 100

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1 ^{1,2} HPV tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 ^{1,2} HPV tipo 18	20 microgramas

¹com adjuvante AS04 que contém:

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular

Agitar antes de administrar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

Cervarix
Suspensão injetável

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

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

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

Cervarix
Suspensão injetável

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 doses (1 ml)

6. OUTRAS

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

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

Cervarix
Suspensão injetável em seringa pré-cheia

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cervarix suspensão injetável em frasco para injetáveis

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Cervarix e para que é utilizado

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

Estas doenças incluem:

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

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

Quando um indivíduo do sexo feminino ou masculino é vacinado com Cervarix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos contra o HPV dos tipos 16 e 18

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

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

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix

Cervarix não deve ser administrado

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

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

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

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

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

Outros medicamentos e Cervarix

Cervarix pode ser administrado na mesma altura que a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), com a vacina combinada contra a hepatite A e hepatite B (Twinrix) ou vacina contra a hepatite B (Engerix B), ou com a vacina meningocócica conjugada com o toxoide tetânico para os serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), em locais de injeção diferentes (outra parte do corpo, por exemplo no outro braço).

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

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

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Cervarix contém cloreto de sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

3. Como é administrado Cervarix

Como a vacina é administrada

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

Quanto é administrado

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

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

Se tem entre 9 e 14 anos de idade

Irão ser-lhe administradas 2 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

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

Se tem 15 ou mais anos de idade

Irão ser-lhe administradas 3 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: 1 mês após a primeira injeção

Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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

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

A utilização de Cervarix não está recomendada abaixo dos 9 anos de idade.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

Caso se tenha esquecido de uma dose

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

- ◆ Muito frequentes (efeitos indesejáveis que podem ocorrer em mais de 1 por 10 doses de vacina):

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

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Cervarix

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

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

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

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cervarix

- As substâncias ativas são:

Proteína L1 ^{2,3,4} do Papilomavírus Humano ¹ do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3,4} do Papilomavírus Humano ¹ do tipo 18	20 microgramas

¹Papilomavírus Humano = HPV

²com adjuvante AS04 que contém:

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

³adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)₃) 0,5 miligramas Al³⁺ no total

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

- Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH₂PO₄.2H₂O) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Cervarix e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável.

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

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 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

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 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 (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

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

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

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

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cervarix suspensão injetável, em recipiente multidose

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Cervarix e para que é utilizado

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

Estas doenças incluem:

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

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

Quando um indivíduo do sexo feminino ou masculino é vacinado com Cervarix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos contra o HPV dos tipos 16 e 18. Cervarix não é infeccioso e por isso não pode causar as doenças relacionadas com o HPV.

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

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix

Cervarix não deve ser administrado

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

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

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

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

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

Outros medicamentos e Cervarix

Cervarix pode ser administrado na mesma altura que a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), com a vacina combinada contra a hepatite A e hepatite B (Twinrix) ou vacina combinada contra a hepatite B (Engerix B), ou com a vacina meningocócica conjugada com o toxoide tetânico para os serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), em locais de injeção diferentes (outra parte do corpo, por exemplo no outro braço).

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

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

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Cervarix contém cloreto de sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

3. Como é administrado Cervarix

Como a vacina é administrada

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

Quanto é administrado

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

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

Se tem entre 9 e 14 anos de idade

Irão ser-lhe administradas 2 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

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

Se tem 15 ou mais anos de idade

Irão ser-lhe administradas 3 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: 1 mês após a primeira injeção

Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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

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

A utilização de Cervarix não está recomendada abaixo dos 9 anos de idade.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

Caso se tenha esquecido de uma dose

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

- ◆ Muito frequentes (efeitos indesejáveis que podem ocorrer em mais de 1 por 10 doses de vacina):
 - dor ou desconforto no local de injeção
 - vermelhidão ou inchaço no local de injeção

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

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Cervarix

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

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

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

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cervarix

- As substâncias ativas são:

Proteína L1 ^{2,3,4} do Papilomavírus Humano ¹ do tipo 16	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3,4} do Papilomavírus Humano ¹ do tipo 18	20 microgramas

¹Papilomavírus Humano = HPV

²com adjuvante AS04 que contém:

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

³adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)₃) 0,5 miligramas Al³⁺ no total

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

- Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH₂PO₄.2H₂O) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Cervarix e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável.

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline 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

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +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 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 (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

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

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

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

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cervarix suspensão injetável em seringa pré-cheia

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Cervarix e para que é utilizado

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

Estas doenças incluem:

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

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

Quando um indivíduo do sexo feminino ou masculino é vacinado com Cervarix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos contra o HPV dos tipos 16 e 18.

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

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

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de administrar Cervarix

Cervarix não deve ser administrado

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

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

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

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

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

Outros medicamentos e Cervarix

Cervarix pode ser administrado na mesma altura que a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), com a vacina combinada contra a hepatite A e hepatite B (Twinrix) ou vacina contra a hepatite B (Engerix B), ou com a vacina meningocócica conjugada com o toxoide tetânico para os serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), em locais de injeção diferentes (outra parte do corpo, por exemplo no outro braço).

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

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

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Cervarix contém cloreto de sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

3. Como é administrado Cervarix

Como a vacina é administrada

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

Quanto é administrado

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

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

Se tem entre 9 e 14 anos de idade

Irão ser-lhe administradas 2 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

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

Se tem 15 ou mais anos de idade

Irão ser-lhe administradas 3 injeções (doses):

Primeira injeção: na data escolhida

Segunda injeção: 1 mês após a primeira injeção

Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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

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

A utilização de Cervarix não está recomendada abaixo dos 9 anos de idade.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

Caso se tenha esquecido de uma dose

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Cervarix

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

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

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

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cervarix

- As substâncias ativas são:

Proteína L1^{2,3,4} do Papilomavírus Humano¹ do tipo 16 20 microgramas

Proteína L1^{2,3,4} do Papilomavírus Humano¹ do tipo 18 20 microgramas

¹Papilomavírus Humano = HPV

²com adjuvante AS04 que contém:

Lípido A 3-*O*-desacilo-4'- monofosforilo (MPL)³ 50 microgramas

³adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)₃) 0,5 miligramas Al³⁺ no total

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

- Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH₂PO₄.2H₂O) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Cervarix e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

Cervarix está disponível em 1 dose em seringa pré-cheia, com ou sem agulhas separadas, embalagens de 1 e 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV

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 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

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 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 (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

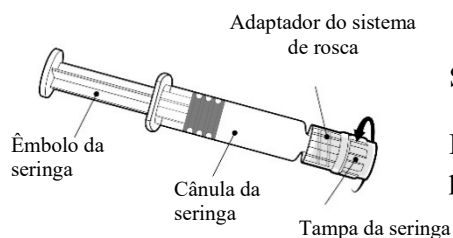
Após ser retirado do frigorífico, Cervarix deve ser administrado assim que possível. Contudo, foi demonstrada a estabilidade quando armazenado fora do frigorífico até 3 dias a temperaturas entre 8°C e 25°C ou até 1 dia a temperaturas entre 25°C e 37°C. Se até ao fim deste período não for administrada,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

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

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

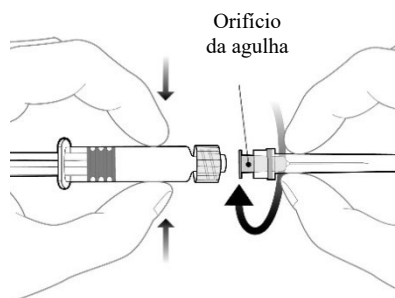
A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto de volta no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Eliminação

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