

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix suspensie injectabilă în seringă preumplută
Cervarix suspensie injectabilă în flacon
Cervarix suspensie injectabilă în flacon multidoză

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

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensie tulbure de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare este în funcție de vârsta subiectului.

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

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

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

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

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

Populația pediatrică (copii cu vârsta < 9 ani)

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

Mod de administrare

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

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Utilizarea altor vaccinuri

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

16 și anti-HPV-18 comparativ cu administrarea doar a Cervarix. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Cervarix poate fi, de asemenea, administrat concomitent cu vaccinul meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135, Y (MenACWY-TT) un vaccin combinat hepatitic A (inactivat) și hepatitic B (ADNr) (Twinrix) sau cu vaccinul hepatitic B (ADNr) (Engerix B).

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

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

Utilizarea împreună cu contraceptive hormonale

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

Utilizarea împreună cu medicamente sistemice imunosupresive

Vezi pct. 4.4

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii specifice pentru acest vaccin la femeile gravide. Datele privind femeile gravide, colectate din cadrul registrelor de sarcină, studiilor epidemiologice și ca urmare a expunerilor involuntare din cadrul studiilor clinice, sunt insuficiente pentru a concluziona dacă vaccinarea cu Cervarix modifică riscul de a prezenta rezultate negative în cursul sarcinii, inclusiv avort spontan. Cu toate acestea, în cursul programului de dezvoltare clinică, a fost raportat un total de 10 476 cazuri de sarcină din care la 5 387 femei a fost administrat Cervarix. În total, proporția de subiecți femei gravide care au avut rezultate specifice (de exemplu, sugar normal, sugari anormali incluzând anomalii congenitale, naștere prematură și avort spontan) a fost similară între grupurile la care s-a administrat tratament.

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

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice care au înrolat persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 72 de ani (dintre care 79,2% aveau vârsta cuprinsă între 10-25 ani la momentul înrolării), Cervarix a fost administrat unui număr de 16 142 femei, 13 811 fiind numărul de femei din grupele de control. La acești subiecți s-a urmărit apariția evenimentelor adverse grave pe toată perioada efectuării studiilor. Într-un subgrup pre-definit de subiecți (Cervarix = 8 130 versus control = 5 786), reacțiile adverse au fost urmărite timp de 30 de zile după fiecare injecție. În două studii clinice care au înrolat copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, 2 617 copii și adolescenți au utilizat Cervarix și au fost supravegheați medical.

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Frecvențele au fost raportate astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Date raportate din studii clinice		
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Simptome gastro-intestinale incluzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Mâncărime/prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Reacții la nivelul locului de injecție incluzând durere, eritem, edem, oboseală
	Frecvente	Febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Mai puțin frecvente	Alte reacții la nivelul locului de administrare ca indurație, parestezii locale
Date raportate după punerea pe piață		

Tulburări hematologice și limfaticе	Frecvență necunoscută*	Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvență necunoscută*	Reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice și anafilactoide), angioedem
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvență necunoscută*	Sincopă sau răspunsuri vasovagale la injectare, uneori însoțite de mișcări tonico-clonice (vezi pct. 4.4).

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

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

Termenul de "leziuni ano-genitale precanceroase" de la pct. 4.1 corespunde termenului de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN2/3), neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN2/3), neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN2/3) și neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3).

Studii clinice

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

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în 2 studii clinice de fază II și III, controlate, randomizate, dublu orb care au inclus un număr total de 19 778 femei cu vârsta între 15 și 25 de ani.

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

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

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

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

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

De asemenea, infecția persistentă cu durată de cel puțin 6 luni a fost demonstrată ca fiind un marker surogat relevant pentru cancerul de col uterin la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani.

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

În studiul 001 au fost vaccinate femei (N=1 113) și evaluată eficacitatea până în luna 27. Un subgrup de femei (N=776) vaccinate în studiul 001 a fost urmărit în studiul 007 până la 6,4 ani (aproximativ 77 luni) după prima doză (perioadă medie de urmărire 5,9 ani). Au existat cinci cazuri de infecție HPV-16/18 persistentă 12 luni (4 HPV-16, 1 HPV-18) în grupul de control și un caz HPV-16 în grupul vaccinat din studiul 001. În studiul 007, eficacitatea Cervarix împotriva infecției HPV-16/18 persistentă 12 luni a fost de 100% (ÎI 95%: 80,5; 100). Au existat șaisprezece cazuri de infecție persistentă HPV-16 și cinci cazuri de infecție persistentă HPV-18, toate în grupul de control.

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

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

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

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

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

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

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

Criteriul final HPV-16/18	Cohorta ATP ⁽¹⁾		
	Analiza la finalul studiului ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Control (N = 7 305)	Eficacitate % (ÎI 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7; 98,4)
CIN3 +	2	24	91,7% (66,6; 99,1)

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

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

⁽²⁾ incluzând 4 cazuri de CIN2+ și 2 cazuri de CIN3+ în care a fost identificat în leziune alt tip de HPV oncogenic, concomitent cu HPV-16 sau HPV-18. Aceste cazuri sunt excluse în analiza de cauzalitate a tipului de HPV (vezi sub tabel).

⁽³⁾ perioada medie de urmărire până la 40 de luni după administrarea celei de-a treia doze

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

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

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

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

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

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

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

Criteriul final HPV-16/18	Cohorta ATP ⁽¹⁾		
	Analiza la finalul studiului ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Control (N = 7305)	Eficacitate % (ÎI 95%)
	n/N	n/N	
Infecția persistentă 6 luni	35/7 182	588/7 137	94,3% (92,0; 96,1)
Infecția persistentă 12 luni	26/7 082	354/7 038	92,9% (89,4; 95,4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Criteriul final HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza la finalul studiului ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	Eficacitate % (ÎI 95%)
	n/N	n/N	
Infecția persistentă 6 luni	504/8 863	1 227/8 870	60,9% (56,6; 64,8)
Infecția persistentă 12 luni	335/8 648	767/8 671	57,5% (51,7; 62,8)

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

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

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

Impactul global al vaccinului asupra afecțiunilor cervicale determinate de HPV

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

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

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

	Analiza la finalul studiului ⁽³⁾				Eficacitate% (ÎI 95%)
	Cervarix		Control		
	N	Cazuri	N	Cazuri	
CIN2+					
TVC-naivă ⁽¹⁾	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-naivă ⁽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 = număr de subiecți incluși în fiecare grup					
⁽¹⁾ TVC-naivă: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin) cu citologie normală și care, la momentul înrolării în studiu, erau ADN HPV negative pentru 14 tipuri oncogenice de HPV și seronegative pentru HPV-16 și HPV-18 la înrolarea în studiu.					
⁽²⁾ TVC: include toate persoanele vaccinate (la care s-a administrat cel puțin o doză de vaccin), indiferent de existența ADN HPV, citologie și serologie la înrolarea în studiu.					
⁽³⁾ Perioada medie de urmărire până la 44 de luni după administrarea dozei 1.					

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

Eficacitatea protecției încrucișate

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

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

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

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

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

Eficacitatea Cervarix a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază III (HPV-015), randomizat, dublu orb care a inclus un număr total de 5 778 de femeii cu vârsta cuprinsă între 26 și 72 de ani (media de vârstă fiind 37 de ani). Studiul a fost efectuat în America de Nord, America Latină, Asia-Pacific și Europa. Analiza finală a fost realizată la încheierea studiului, la 7 ani după prima vaccinare. Criteriul principal de evaluare a fost unul combinat, din punct de vedere virusologic și histopatologic: infecția persistentă cu HPV 16/18 la 6 luni și/sau CIN1+.

Analizele principale de eficacitate au fost realizate la cohorta ATP pentru eficacitate și la cohorta TVC, cohorte care au inclus un subgrup de până la 15% femeii cu antecedente de infecție sau boală asociată cu HPV (definite ca două sau mai multe frotiuri succesive anormale, colposcopie anormală sau biopsie sau tratament al colului uterin după detectarea unor frotiuri anormale, sau constatări

anormale la colposcopie). Includerea acestui subgrup de subiecți a permis o evaluare a eficacității profilactice la o populație ce este considerată ca reflectând viața reală, întrucât femeile adulte reprezintă grupul de vârstă ce este direcționat, în general, către screeningul pentru cancer de col uterin.

Eficacitatea vaccinului la momentul concluzionării studiului este rezumată în tabelul următor.

Nu sunt date pentru a atesta dacă prevenția infecției persistente cu durată de cel puțin 6 luni reprezintă un marker surogat relevant în prevenția cancerului de col uterin în cazul femeilor cu vârsta de 26 ani și peste.

Tabelul 7: Eficacitatea vaccinului la finalizarea studiului HPV-015

Criteriul final	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	Eficacitate (%) (Î 96,2%)	Cervarix	Control	Eficacitatea (%) (Î 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
IP 6L și/sau 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 6L	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; 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 6L la subiecții seropozitivi numai la momentul inițial	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7% (6,3; 60,4)
Eficacitate încrucișată						
HPV-31 IP 6L	10/2 073	29/2 090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2 762	71/2 775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 IP 6L	9/2 106	30/2 088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2 762	60/2 775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2 117	23/2 127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2 727	55/2 732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2 150	23/2 125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2 727	38/2 732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N = număr de subiecți incluși în fiecare grup n = număr de subiecți care au raport măcar un eveniment în fiecare grup IP 6L = infecție persistentă timp de 6 luni Î = Intervalul de Încredere ASC-US = celule atipice cu o semnificație nedeterminată (citologie anormală)</p> <p>⁽¹⁾ 3 doze de vaccin, ADN-negative și seronegative în luna 0 și ADN-negative după 6 luni pentru tipul relevant de HPV (HPV-16 și/sau HPV-18). ⁽²⁾ cel puțin o doză de vaccin, indiferent de existența ADN HPV și serologie la luna 0. Include 15% din subiecții cu antecedente de boală/infecție HPV.</p>						

Eficacitatea în cazul ASC-US (citologie anormală) asociată cu tulpinile oncogene non-vaccinale a fost de 37,2 % (Î 96,2% [21,3; 50,1]) (ATP).

Eficacitatea în cazul CIN1+, indiferent de tipul de HPV detectat în leziune a fost de 22,9% (ÎI 96,2% [4,8; 37,7]) (TVC).

Nu sunt evidențe care să ateste protecția împotriva bolii cauzată de tulpina HPV la subiecții cu vârsta de 25 ani și peste cu ADN pozitiv și/sau cu citologie anormală la momentul înrolării în studiu.

Imunogenitate

Răspunsul imun la Cervarix după schema de vaccinare primară

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

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

Imunogenitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluată la 5 465 de subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 55 de ani și la peste 800 de subiecți de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani.

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

Persistența răspunsului imun la Cervarix

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

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

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

Într-un alt studiu clinic (studiul 014) efectuat la femeile cu vârsta între 15 și 55 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, pentru ambele tipuri de HPV 16 și 18, după cea de a treia doză (la luna 7). TMG a fost în orice caz mai mic la femeile cu vârste de peste 25 de ani. 470 subiecți (142 cu vârsta cuprinsă între 15-25 ani, 172 cu vârsta cuprinsă între 26-45 ani și 156 cu vârsta cuprinsă între 46-55 ani), incluși în studiul HPV-014 și cărora li s-a administrat schema de vaccinare cu 3 doze, au fost urmăriți timp de până la 10 ani în studiul extins HPV-060. La zece ani de la administrarea primei doze, 100% din subiecții din grupul 15-25 ani, 99,2% din grupul 26-45 ani și 96,3% din grupul 46-55 ani, au prezentat în continuare seropozitivitate pentru tulpina HPV-16 și respectiv 99,2%, 93,7% and 83,8% pentru tulpina HPV-18. La toate categoriile de vârstă, TMG a rămas de cel puțin 5 până la 32 ori mai mare pentru HPV-16 și de 3 până la 14 ori mai mare pentru HPV-18, comparativ cu valoarea înregistrată la femeile la care s-a eradicat infecția naturală, pentru ambele antigene.

Evidențierea răspunsului anamnestic (memorie imunitară)

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

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

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

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

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

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

Durata răspunsului imun la femei cu vârsta de 26 de ani și peste

În cadrul studiului de fază III (HPV-015) efectuat la femei cu vârsta de 26 de ani și peste, toți subiecții au prezentat seroconversie la o lună după administrarea celei de-a treia doze. La 84 de luni după finalizarea unei scheme complete de vaccinare (la luna 78), 99,3% și 95,9 % dintre femeile inițial seronegative au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și respectiv anti-HPV-18. Toate femeile inițial seropozitive au rămas seropozitive pentru anticorpii anti-HPV-16 și anti-HPV-18. Titrurile de anticorpi au înregistrat un maxim la luna 7 apoi au scăzut gradual până la luna 18 și s-au stabilizat într-o perioadă de platou până la luna 84.

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

Imunogenicitatea la copii și adolescenți a fost evaluată în cadrul a două studii clinice HPV-011 (N=173) și HPV-040 (N=556). Datele au evidențiat o imunogenicitate comparabilă între persoanele de sex masculin și feminin. În studiul HPV-011, toți subiecții au prezentat seroconversie pentru ambele tulpini HPV-16 și HPV-18 și valorile TGM nu au fost inferioare celor observate la persoanele de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani, în cadrul studiului HPV-012.

Stabilirea eficacității clinice împotriva leziunilor anale și cancerelor

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

Imunogenitatea la femei infectate cu HIV

Două studii clinice au evaluat siguranța și imunogenitatea Cervarix:

1. În cadrul studiului HPV-020 desfășurat în Africa de Sud, la 22 de subiecți neinfecțați cu HIV și la 42 de subiecți infectați cu HIV (stadiul clinic 1 conform OMS; cohorta ATP pentru imunogenitate) le-a fost administrat Cervarix.
2. Studiul HPV-019, un studiu comparativ al Cervarix și al vaccinului HPV tetravalent a fost efectuat la 289 (cohorta ATP = 157) subiecți de sex feminin neinfecțați cu HIV și la 257 (cohorta ATP = 166) subiecți de sex feminin infectați cu HIV cu vârste cuprinse între 15 și 25 de ani, în Brazilia, Estonia, India și Thailanda.

La intrarea în studiu, subiecții infectați cu HIV din ambele studii au trebuit: să fie asimptomatici, indiferent de stadiul clinic anterior; să aibă încărcături virale nedetectabile (adică, încărcătură virală < 400 copii/ml) timp de cel puțin șase luni sub tratament antiretroviral (ART) (HPV-020) sau sub tratament antiretroviral cu eficacitate ridicată (HAART) timp de cel puțin un an (HPV-019); să nu fie diagnosticați cu tuberculoză activă (TB) sau sub tratament pentru TB; doar în HPV-019 – să aibă un număr de celule CD4 > 350 celule/mm³.

În ambele studii, seroconversia la luna 7 la subiecții infectați cu HIV cărora li s-a administrat Cervarix a fost de 100% pentru ambele antigene în cohorta ATP. În HPV-019, seropozitivitatea la luna 24 după vaccinarea cu Cervarix a fost de 100% pentru anticorpii HPV-16 și >96% pentru anticorpii HPV-18, cu o valoare a mediei geometrice a concentrațiilor (MGC) de 12 ori mai mare decât răspunsul la infecția naturală cu HPV.

În ambele studii, MGC ale anticorpilor la subiecții infectați cu HIV au părut mai mici decât la subiecții neinfecțați cu HIV (interval de încredere 95% fără suprapunere). În cazul HPV-019, superioritatea răspunsurilor imune (raporturile TGM ale anticorpilor neutralizanți) față de ambele antigene HPV-16 și HPV-18 a fost demonstrată pentru Cervarix comparativ cu vaccinul HPV tetravalent, în luna 7 la subiecții infectați cu HIV. Relevanța clinică a observațiilor nu este cunoscută. Nu există date de eficacitate clinică privind protecția împotriva infecției persistente sau leziunilor precanceroase în cadrul grupului femeilor infectate cu HIV.

Profilul observat de reactogenitate și siguranță al Cervarix la femeile infectate cu HIV a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la subiecții sănătoși (vezi pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este aplicabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodium (NaCl)
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (NaH₂PO₄·2 H₂O)
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

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

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

Flacon multidoză

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

Flacon multidoză

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) cu un piston cu dop (cauciuc butilic) și cu un capac protector din cauciuc. Mărimi de ambalaje conținând 1 și 10, cu sau fără ace.

Flacon

0,5 ml suspensie într-un flacon monodoză (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butilic). Mărimi de ambalaje conținând 1, 10 și 100.

Flacon multidoză

1 ml suspensie într-un flacon cu 2 doze (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butilic). Mărimi de ambalaje conținând 1, 10 și 100.

Capacul protector și dopul pistonului din cauciuc al seringii preumplute și dopul flaconului sunt fabricate din cauciuc sintetic.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringă preumplută

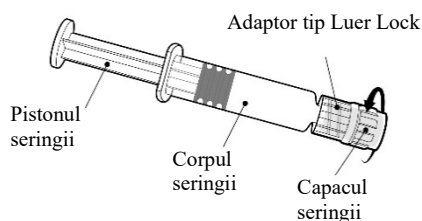
În timpul păstrării seringii, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

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

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

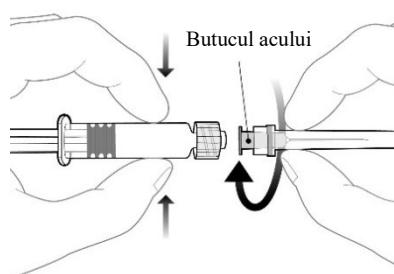
Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Instrucțiuni pentru seringă preumplută



Țineți seringă de corpul seringii, nu de piston.

Deșurubați capacul seringii răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.



Atașați acul, conectând ușor butucul acului la adaptorul tip Luer Lock și rotiți un sfert de rotație în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează.

Nu trageți pistonul seringii din corpul seringii. Dacă se întâmplă, nu administrați vaccinul.

Flacon

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

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Flacon multidoză

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

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seringă preumplută

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

Flacon

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

Flacon multidoză

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

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

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

Numele și adresa producătorilor substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă :

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

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

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

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

10 flacoane
10 x 1 doză (0,5 ml)

100 flacoane
100 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/001 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/07/419/002 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/07/419/003 – ambalaj cu 100 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

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

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

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
1 flacon multidoză
2 doze (1 ml)

10 flacoane multidoză
10 x 2 doze (1 ml)

100 flacoane multidoză
100 x 2 doze (1 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/010 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/07/419/011 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/07/419/012 – ambalaj cu 100 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

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

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

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

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

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

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

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

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intramusculară.

A se agita înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/008 – ambalaj de 1 doză fără ac

EU/1/07/419/009 – ambalaj de 10 doze fără ac

EU/1/07/419/004 – ambalaj de 1 doză cu ac

EU/1/07/419/006 – ambalaj de 10 doze cu 10 ace

EU/1/07/419/005 – ambalaj de 1 doză cu 2 ace

EU/1/07/419/007 – ambalaj de 10 doze cu 20 ace

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

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

Cervarix
Suspensie injectabilă

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

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

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

Cervarix
Suspensie injectabilă

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 doze (1 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

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

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

Cervarix
Suspensie injectabilă în seringă preumplută

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Cervarix, suspensie injectabilă în flacon

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează

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

Aceste boli includ:

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

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

Când o persoană de sex feminin sau masculin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18. Cervarix nu este infecțios și deci nu poate produce bolile legate de HPV.

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

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix

Nu utilizați Cervarix:

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

Atenționări și precauții

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

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

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

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

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

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

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

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

Alte medicamente și Cervarix

Cervarix poate fi administrat cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomielitică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), cu un vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B (Twinrix) sau un vaccin hepatitic B (Engerix B), sau cu un vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135, Y (MenACWY-TT), într-un loc diferit de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț) în timpul aceleiași vizite la medic.

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

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Cervarix conține clorură de sodiu

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

3. Cum să utilizați Cervarix

Cum se administrează vaccinul

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

Cât de mult se administrează

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

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

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani

Vă vor fi administrate 2 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

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

Dacă aveți vârsta de 15 ani sau mai mare

Vă vor fi administrate 3 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: la 1 lună după prima injecție

A treia injecție: la 6 luni după prima injecție

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

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

Cervarix nu este recomandat pentru a fi administrat sub vârsta de 9 ani.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă pierdeți o injecție

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Cervarix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

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

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă.

Cervarix este o suspensie tulbure de culoare albă.

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

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

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

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

França

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Irlanda

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

Malta

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

Portugalia

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221441

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Cervarix, suspensie injectabilă, flacon multidoză

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează

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

Aceste boli includ:

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

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

Când o persoană de sex feminin sau masculin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18.

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

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

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix

Nu utilizați Cervarix:

- dacă sunteți alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6). Substanțele active și celelalte componente ale Cervarix sunt

prezentate la finalul prospectului (vezi pct. 6). Semne ale reacțiilor alergice pot include erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți respiratorii și umflarea feței sau a limbii.

Atenționări și precauții

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

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

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

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

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

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

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

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

Alte medicamente și Cervarix

Cervarix poate fi administrat cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomieltică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), cu un vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B (Twinrix) sau un vaccin hepatitic B (Engerix B) sau cu un vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135, Y (MenACWY-TT), într-un loc diferit de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț) în timpul aceleiași vizite la medic.

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

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Cervarix conține clorură de sodiu

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

3. Cum să utilizați Cervarix

Cum se administrează vaccinul

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

Cât de mult se administrează

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

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

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani

Vă vor fi administrate 2 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

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

Dacă aveți vârsta de 15 ani sau mai mare

Vă vor fi administrate 3 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: la 1 lună după prima injecție

A treia injecție: la 6 luni după prima injecție

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

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

Cervarix nu este recomandat pentru a fi administrat sub vârsta de 9 ani.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă pierdeți o injecție

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Cervarix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

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

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă.

Cervarix este o suspensie turbure de culoare albă.

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV

Тел. +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline 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

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Cervarix, suspensie injectabilă în seringă preumplută

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează

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

Aceste boli includ:

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

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

Când o persoană de sex feminin sau masculin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18.

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

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

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cervarix

Nu utilizați Cervarix

- dacă sunteți alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6). Substanțele active și celelalte componente ale Cervarix sunt

prezentate la finalul prospectului (vezi pct. 6). Semne ale reacțiilor alergice pot include erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți respiratorii și umflarea feței sau a limbii.

Atenționări și precauții

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

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

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

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

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

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

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

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

Alte medicamente și Cervarix

Cervarix poate fi administrat cu un vaccin combinat de rapel conținând componentele difterică (d), tetanică (T) și pertussis [acelular] (pa) cu sau fără componenta poliomieltică inactivată (VPI), (vaccinuri dTpa, dTpa-VPI), cu un vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B (Twinrix) sau un vaccin hepatitic B (Engerix B) sau cu un vaccin meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135, Y (MenACWY-TT), într-un loc diferit de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț) în timpul aceleiași vizite la medic.

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

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Cervarix conține clorură de sodiu

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

3. Cum să utilizați Cervarix

Cum se administrează vaccinul

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

Cât de mult se administrează

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

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

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani

Vă vor fi administrate 2 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

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

Dacă aveți vârsta de 15 ani sau mai mare

Vă vor fi administrate 3 injecții:

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: la 1 lună după prima injecție

A treia injecție: la 6 luni după prima injecție

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

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

Cervarix nu este recomandat pentru a fi administrat sub vârsta de 9 ani.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă pierdeți o injecție

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Cervarix

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

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

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

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

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Cervarix este o suspensie tulbure de culoare albă.

Cervarix este disponibil în seringă preumplută cu 1 doză, cu sau fără ace separate, mărimi de ambalaje conținând 1 și 10.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

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

Belgique/België /Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441

Acest prospect a fost revizuit în 05/2020

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

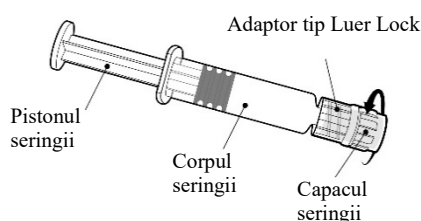
Cervarix trebuie administrat cât se poate de repede după scoaterea din frigider. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea atunci când sunt păstrate în afara frigiderului timp de până la 3 zile la temperaturi cuprinse între 8°C și 25°C sau până la o zi la temperaturi cuprinse între 25°C și 37°C. Dacă nu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

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

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

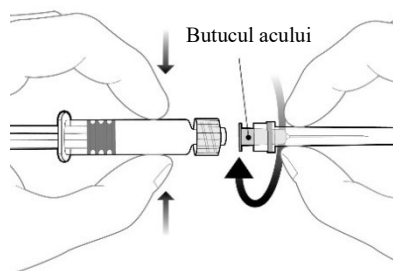
Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

Instrucțiuni pentru seringă preumplută



Țineți seringă de corpul seringii, nu de piston.

Deșurubați capacul seringii răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.



Atașați acul, conectând ușor butucul acului la adaptorul tip Luer Lock și rotiți un sfert de rotație în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează.

Nu trageți pistonul seringii din corpul seringii. Dacă se întâmplă, nu administrați vaccinul.

Eliminare

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