

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cervarix, suspensie injectabilă

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

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensie turbidă de culoare albă. În timpul păstrării, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cervarix este un vaccin indicat pentru prevenția leziunilor precanceroase cervicale și a cancerului de col uterin determinate de Papillomavirusurile umane (HPV= human papillomavirus), tipurile 16 și 18 (vezi pct. 5.1).

Indicația se bazează pe demonstrarea eficacității la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani după vaccinarea cu Cervarix și pe demonstrarea imunogenității vaccinului la persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 25 de ani.

Vezi pct. 5.1 pentru informații cu privire la dovezile care susțin eficacitatea Cervarix în prevenția leziunilor precanceroase cervicale asociate cu HPV-16 și/sau HPV-18.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Schema recomandată de vaccinare este la 0, 1, 6 luni.

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

Se recomandă ca subiecții care primesc o primă doză de Cervarix să completeze seria de vaccinare de 3 doze tot cu Cervarix (vezi pct. 4.4).

Persoane de sex feminin cu vârsta mai mică de 10 ani: Utilizarea Cervarix nu este recomandată persoanelor de sex feminin cu vârsta sub 10 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și imunogenicitatea la acest grup de vârstă.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

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.

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.

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

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

Vaccinarea nu înlocuiește screening-ul periodic cervical sau luarea de măsuri de protecție împotriva expunerii la HPV și la alte boli cu transmitere sexuală.

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

Cervarix protejează împotriva bolii determinate de tipurile HPV 16 și 18. Alte tipuri oncogene de HPV pot de asemenea determina apariția cancerului cervical și de aceea screening-ul periodic cervical are o importanță critică și trebuie făcut în acord cu recomandările locale.

Nu s-a demonstrat că Cervarix are efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului de col uterin, a neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN) sau a oricăror alte leziuni dovedite a fi legate de alte tipuri de HPV.

Cervarix nu previne apariția leziunilor legate de HPV la femeile care sunt deja infectate cu HPV-16 sau HPV-18 în momentul vaccinării.

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

Nu există date despre utilizarea Cervarix la subiecții cu deficiențe ale sistemului imunitar, ca de exemplu pacienții cu infecție HIV sau pacienții care urmează tratament imunosupresor. Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun adecvat la aceste persoane.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluse persoanele care primiseră imunoglobuline sau produse din sânge cu 3 luni înainte de prima doză de vaccin.

Utilizarea altor vaccinuri

Nu există încă date legate de administrarea concomitentă de Cervarix și de alte vaccinuri.

Utilizarea împreună cu contraceptive hormonale

În studiile clinice referitoare la eficacitate, 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

Similar altor vaccinuri, este posibil ca, la pacienții care urmează tratament imunosupresiv, să nu se obțină un răspuns adecvat.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu au fost efectuate studii specifice pentru acest vaccin la femeile gravide. În cursul programului de dezvoltare clinică înainte de autorizare, a fost raportat un total de 1.737 cazuri de sarcină din care la 870 s-a 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).

Aceste date sunt insuficiente pentru recomandarea administrării Cervarix în timpul sarcinii. De aceea, vaccinarea trebuie amânată pentru perioada de după încheierea sarcinii.

Nu au fost evaluate în studii clinice efectele la făt în cazul administrării de Cervarix la mamă.

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

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.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice care au înrolat persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 72 de ani (dintre care 79,2% aveau vârsta cuprinsă între 10-25 ani la momentul înrolării), Cervarix a fost administrat unui număr de 16142 subiecți, 13811 fiind numărul de subiecți din grupele de control. Acești subiecți au fost urmăriți pentru a evalua siguranța vaccinului pe toată perioada efectuării studiilor. Într-un subgrup pre-definit de subiecți (Cervarix = 8130 versus control = 5786), reacțiile adverse au fost urmărite timp de 30 de zile după fiecare injectare.

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

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 $< 1/100$)

Tulburări ale sistemului nervos:

Foarte frecvente: cefalee
Mai puțin frecvente: amețeli

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: simptome gastrointestinale incluzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: mâncărime/prurit, erupție cutanată, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Foarte frecvente: mialgii
Frecvente: artralгии

Infecții și infestări:

Mai puțin frecvente: infecții ale căilor respiratorii superioare

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: reacții la nivelul locului de injectare 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

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 HPV-16 și HPV-18.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri cu Papilomavirus, codul ATC: J07BM02

Mecanism de acțiune

Cervarix este un vaccin recombinant neinfecțios 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 prin inducerea unui răspuns imun umoral.

Tipurile HPV-16 și HPV-18 sunt responsabile pentru aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin din toata lumea.

Studii clinice

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

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

- Au avut status negativ în ceea ce privește 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 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, 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. Criteriul secundar final de evaluare a inclus infecția persistentă 12 luni.

Neoplazia cervicală intraepitelială (Cervical Intraepithelial Neoplasia-CIN) de grad 2 și 3 a fost folosită în studii clinice ca marker surogat pentru cancerul de col uterin.

Termenul “leziuni precanceroase cervicale” de la pct. 4.1 corespunde neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad înalt (CIN 2/3)

Eficacitatea profilactică împotriva infecției cu HPV-16/18 la populația care nu a contactat tipuri 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% (Î 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.

Eficacitatea profilactică la populația care include femei care nu au contactat infecții cu HPV-16 și/sau HPV-18

În studiul 008, analiza primară a eficacității a fost făcută pe cohorta totală a persoanelor vaccinate (TVC-1). Această cohortă includea doar femei care erau la intrarea în studiu ADN HPV negative și seronegative la tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18) și la care se administrase cel puțin o doză de Cervarix sau de control. Femeile cu citologie de grad înalt sau fără citologie (0,5%) au fost excluse din analiza eficacității.

În total, 74,0% dintre femeile înrolate erau la intrarea în studiu neinfectate anterior cu HPV-16 și HPV-18.

În tabelul de mai jos sunt prezentate eficacitatea Cervarix în prevenția CIN2+ asociată cu HPV-16 și/sau HPV-18, așa cum a fost evaluată până la 15 luni după ultima doză de vaccin sau control administrat, precum și ratele infecției persistente 12 luni în cohorta TVC-1:

În tabelul de mai jos sunt prezentate eficacitatea Cervarix în prevenția CIN2+ asociată cu HPV-16 și/sau HPV-18, așa cum a fost evaluată până la 15 luni după ultima doză de vaccin sau control administrat, precum și ratele infecției persistente 12 luni în cohorta TVC-1: Studiul 008	Cervarix		Control		Eficacitate (97,9% ÎI)
	N	n	N	n	
CIN2+ (criteriul final principal)					
HPV-16 și/sau 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
Infecția persistentă 12 luni (criteriul final secundar)					
HPV-16 și/sau 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = număr de subiecți incluși în fiecare grup al cohortei TVC-1 n = număr de cazuri * analize finale specificate în protocol					

Toate analizele au demonstrat atingerea semnificației statistice pentru HPV-16. Pentru HPV-18, diferențele între grupurile vaccinate și cele de control nu au fost semnificative statistic pentru CIN2+ și infecție persistentă 12 luni (cohorta TVC-1). Totuși, într-o analiză pre-specificată (TVC-2), identică analizei TVC-1 cu excepția faptului că excludea femeile cu citologie anormală la intrarea în studiu, infecția persistentă HPV-18 a avut semnificație statistică, cu eficacitatea vaccinului de 89,9% (97,9% ÎI: 11,3; 99,9). A fost observat un caz în grupul vaccinat față de 10 cazuri în grupul de control.

Mai multe dintre leziunile CIN2+ conțineau mai multe tipuri oncogenice (inclusiv tipuri HPV non-vaccinale). A fost făcută o analiză adițională pentru a se determina eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cel mai probabil asociate cu HPV-16 și HPV-18. Această analiză post-hoc (distribuție pe cazuri clinice) a atribuit asocierea cauzală a unui tip de HPV cu leziunile bazate pe prezența unui tip de HPV în mostrele citologice recoltate înainte de detectarea leziunii. Pe baza acestei distribuții de caz, analiza a exclus 3 cazuri CIN2+ (2 în grupul vaccinat și 1 în grupul de control) care nu au fost considerate a fi asociate cauzal cu infecțiile HPV-16 și HPV-18 dobândite în timpul studiului. Pe baza acestei analize, nu a existat nici un caz în grupul vaccinat și au fost 20 de cazuri în grupul de control (eficacitate 100%; 97,9% ÎI: 74,2; 100).

Eficacitatea profilactică la populația care include femei cu infecții cu HPV curente sau anterioare

Nu a existat nici o 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 cu unul din tipurile HPV prezente în vaccin au fost protejate față de manifestările clinice ale bolii determinate de celalalt tip de HPV.

În studiul 008, aproximativ 26% din femei au prezentat dovezi de infecție prezentă și/sau anterioară. Douazeci la sută dintre femei au prezentat dovezi de infecție anterioară (de exemplu au fost HPV-16 și/sau HPV-18 seropozitive). Șapte procente dintre femei erau infectate la momentul vaccinării (de exemplu au fost ADN HPV-16 și/sau HPV-18 pozitive), din care doar 0,5% au fost ADN pozitive pentru ambele tipuri.

Imunogenitate

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 specifică pentru fiecare tip, care s-a demonstrat că se corelează cu testele de neutralizare bazate pe pseudovirion.

Imunogenitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluat la 5303 de subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 de ani.

În studii clinice, 99,9% 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.

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 doza 1. Mediile geometrice ale titrurilor (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 la finalul urmăririi (luna 76). La finalul perioadei de urmărire, TGM atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 erau în continuare de cel puțin de 11 ori mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție și >98% din femei au fost încă seropozitive pentru ambele antigene. În studiul 008 imunogenitatea la luna 7 a fost similară cu cea înregistrată în studiul 001.

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

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

În două studii clinice efectuate la fete și adolescente 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. Eficacitatea Cervarix se deduce pentru vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani pe baza acestor date de imunogenitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este necesară evaluarea proprietăților farmacocinetice în cazul vaccinurilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

EU/1/07/419/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: 20 septembrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Suspensie turbidă de culoare albă. În timpul păstrării, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cervarix este un vaccin indicat pentru prevenția leziunilor precanceroase cervicale și a cancerului de col uterin determinate de Papilomavirusurile umane (HPV= human papillomavirus), tipurile 16 și 18 (vezi pct. 5.1).

Indicația se bazează pe demonstrarea eficacității la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 ani după vaccinare cu Cervarix și pe demonstrarea imunogenității vaccinului la persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 25 de ani.

Vezi pct. 5.1 pentru informații cu privire la dovezile care susțin eficacitatea Cervarix în prevenția leziunilor precanceroase cervicale asociate cu HPV-16 și/sau HPV-18.

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Schema recomandată de vaccinare este la 0, 1, 6 luni.

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

Se recomandă ca subiecții care primesc o primă doză de Cervarix să completeze seria de vaccinare de 3 doze tot cu Cervarix (vezi pct. 4.4).

Persoane de sex feminin cu vârsta mai mică de 10 ani: Utilizarea Cervarix nu este recomandată persoanelor de sex feminin cu vârsta sub 10 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și imunogenicitatea la acest grup de vârstă.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

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.

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.

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

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

Vaccinarea nu înlocuiește screening-ul periodic cervical sau luarea de măsuri de protecție împotriva expunerii la HPV și la alte boli cu transmitere sexuală.

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

Cervarix protejează împotriva bolii determinate de tipurile HPV 16 și 18. Alte tipuri oncogene de HPV pot de asemenea determina apariția cancerului cervical și de aceea screening-ul periodic cervical are o importanță critică și trebuie făcut în acord cu recomandările locale.

Nu s-a demonstrat că Cervarix are efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului de col uterin, a neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN) sau a oricăror alte leziuni dovedite a fi legate de alte tipuri de HPV.

Cervarix nu previne apariția leziunilor legate de HPV la femeile care sunt deja infectate cu HPV-16 sau HPV-18 în momentul vaccinării.

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

Nu există date despre utilizarea Cervarix la subiecții cu deficiențe ale sistemului imunitar, ca de exemplu pacienții cu infecție HIV sau pacienții care urmează tratament imunosupresor. Similar altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun adecvat la aceste persoane.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluse persoanele care primiseră imunoglobuline sau produse din sânge cu 3 luni înainte de prima doză de vaccin.

Utilizarea altor vaccinuri

Nu există încă date legate de administrarea concomitentă de Cervarix și de alte vaccinuri.

Utilizarea împreună cu contraceptive hormonale

În studiile clinice referitoare la eficacitate, 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

Similar altor vaccinuri, este posibil ca, la pacienții care urmează tratament imunosupresiv, să nu se obțină un răspuns adecvat.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu au fost efectuate studii specifice pentru acest vaccin la femeile gravide. În cursul programului de dezvoltare clinică înainte de autorizare, a fost raportat un total de 1.737 cazuri de sarcină din care la 870 s-a 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).

Aceste date sunt insuficiente pentru recomandarea administrării Cervarix în timpul sarcinii. De aceea, vaccinarea trebuie amânată pentru perioada de după încheierea sarcinii.

Nu au fost evaluate în studii clinice efectele la făt în cazul administrării de Cervarix la mamă.

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

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.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice care au înrolat persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 10 și 72 de ani (dintre care 79,2% aveau vârsta cuprinsă între 10-25 ani la momentul înrolării), Cervarix a fost administrat unui număr de 16142 subiecți, 13811 fiind numărul de subiecți din grupele de control. Acești subiecți au fost urmăriți pentru a evalua siguranța vaccinului pe toată perioada efectuării studiilor. Într-un subgrup pre-definit de subiecți (Cervarix = 8130 versus control = 5786), reacțiile adverse au fost urmărite timp de 30 de zile după fiecare injectare.

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

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 $< 1/100$)

Tulburări ale sistemului nervos:

Foarte frecvente: cefalee
Mai puțin frecvente: amețeli

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: simptome gastrointestinale incluzând greață, vărsături, diaree și durere abdominală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: mâncărime/prurit, erupție cutanată, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Foarte frecvente: mialgii
Frecvente: artralгии

Infecții și infestări:

Mai puțin frecvente: infecții ale căilor respiratorii superioare

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

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 HPV-16 și HPV-18.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri cu Papilomavirus, Codul ATC: J07BM02

Mecanism de acțiune

Cervarix este un vaccin recombinant neinfecțios 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 prin inducerea unui răspuns imun umoral.

Tipurile HPV-16 și HPV-18 sunt responsabile pentru aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin din toata lumea.

Studii clinice

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

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

- Au avut status negativ în ceea ce privește 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 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, 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. Criteriul secundar final de evaluare a inclus infecția persistentă 12 luni.

Neoplazia cervicală intraepitelială (Cervical Intraepithelial Neoplasia-CIN) de grad 2 și 3 a fost folosită în studii clinice ca marker surogat pentru cancerul de col uterin.

Termenul “leziuni precanceroase cervicale” de la pct. 4.1 corespunde neoplaziei cervicale intraepiteliale, Cervical Intraepithelial Neoplasia = CIN de grad înalt (CIN 2/3)

Eficacitatea profilactică împotriva infecției cu HPV-16/18 la populația care nu a contactat tipuri oncogene de HPV

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

Eficacitatea profilactică la populația care include femei care nu au contactat infecții cu HPV-16 și/sau HPV-18

În studiul 008, analiza primară a eficacității a fost făcută pe cohorta totală a persoanelor vaccinate (TVC-1). Această cohortă includea doar femei care erau la intrarea în studiu HPV ADN negative și seronegative la tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18) și la care se administrase cel puțin o doză de Cervarix sau de control. Femeile cu citologie de grad înalt sau fără citologie (0,5%) au fost excluse din analiza eficacității.

În total, 74,0% dintre femeile înrolate erau la intrarea în studiu neinfectate anterior cu HPV-16 și HPV-18.

În tabelul de mai jos sunt prezentate eficacitatea Cervarix în prevenția CIN2+ asociată cu HPV-16 și/sau HPV-18, așa cum a fost evaluată până la 15 luni după ultima doză de vaccin sau control administrat, precum și ratele infecției persistente 12 luni în cohorta TVC-1:

Studiul 008	Cervarix		Control		Eficacitate (97,9% ÎI)
	N	n	N	n	
CIN2+ (criteriul principal)					
HPV-16 și/sau 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
Infecția persistentă 12 luni (criteriul final secundar)					
HPV-16 și/sau 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = număr de subiecți incluși în fiecare grup al cohortei TVC-1 n = număr de cazuri * analize finale specificate în protocol					

Toate analizele au demonstrat atingerea semnificației statistice pentru HPV-16. Pentru HPV-18, diferențele între grupurile vaccinate și cele de control nu au fost semnificative statistic pentru CIN2+ și infecție persistentă 12 luni (cohorta TVC-1). Totuși, într-o analiză pre-specificată (TVC-2), identică analizei TVC-1 cu excepția faptului că excludea femeile cu citologie anormală la intrarea în studiu, infecția persistentă HPV-18 a avut semnificație statistică, cu eficacitatea vaccinului de 89,9% (97,9% ÎI: 11,3; 99,9). A fost observat un caz în grupul vaccinat față de 10 cazuri în grupul de control.

Mai multe dintre leziunile CIN2+ conțineau mai multe tipuri oncogenice (inclusiv tipuri HPV non-vaccinale). A fost făcută o analiză adițională pentru a se determina eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cel mai probabil asociate cu HPV-16 și HPV-18. Această analiză post-hoc (distribuție pe cazuri clinice) a atribuit asocierea cauzală a unui tip de HPV cu leziunile bazate pe prezența unui tip de HPV în mostrele citologice recoltate înainte de detectarea leziunii. Pe baza acestei distribuții de caz, analiza a exclus 3 cazuri CIN2+ (2 în grupul vaccinat și 1 în grupul de control) care nu au fost considerate a fi asociate cauzal cu infecțiile HPV-16 și HPV-18 dobândite în timpul studiului. Pe baza acestei analize, nu a existat nici un caz în grupul vaccinat și au fost 20 de cazuri în grupul de control (eficacitate 100%; 97,9% ÎI: 74,2; 100).

Eficacitatea profilactică la populația care include femeile cu infecții cu HPV curente sau anterioare

Nu a existat nici o 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 cu unul din tipurile HPV prezente în vaccin au fost protejate față de manifestările clinice ale bolii determinate de celalalt tip de HPV.

În studiul 008, aproximativ 26% din femeile au prezentat dovezi de infecție prezentă și/sau anterioară. Douazeci la sută dintre femeile au prezentat dovezi de infecție anterioară (de exemplu au fost HPV-16 și/sau HPV-18 seropozitive). Șapte procente dintre femeile erau infectate la momentul vaccinării (de exemplu au fost ADN HPV-16 și/sau HPV-18 pozitive), din care doar 0,5% au fost ADN pozitive pentru ambele tipuri.

Imunogenitate

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 specifică pentru fiecare tip, care s-a demonstrat că se corelează cu testele de neutralizare bazate pe pseudovirion.

Imunogenitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluat la 5303 de subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 de ani.

În studii clinice, 99,9% 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.

Studiul 001/007 (care a inclus femei cu vârsta între 15 și 25 ani la momentul vaccinării) a evaluat răspunsul imun împotriva HPV-16 și HPV-18 până la 76 de luni după doza 1. Mediile geometrice ale titrurilor (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 18 a până la finalul urmăririi (luna 76). La finalul perioadei de urmărire, TGM atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 erau în continuare de cel puțin de 11 ori mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție și >98% din femei au fost încă seropozitive pentru ambele antigene. În studiul 008 imunogenitatea la luna 7 a fost similară cu cea înregistrată în studiul 001.

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

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

În două studii clinice efectuate la fetițe și adolescente 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. Eficacitatea Cervarix se deduce pentru vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani pe baza acestor date de imunogenitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este necesară evaluarea proprietăților farmacocinetice în cazul vaccinurilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) cu un capac de protecție (cauciuc butil) cu sau fără ace, în ambalaje cu 1 și 10 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: 20 septembrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor substanței biologice active

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Les Isnes
Rue Louis Genonceau, 13
BE-5023 Gembloux
Belgia

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul APP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 2, prezentată în modulul 1.8.1. a Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional, înainte ca vaccinul să fie pus pe piață și atât timp cât vaccinul pus pe piață rămâne în uz.

Planul de management al riscului

Deținătorul APP se angajează să realizeze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, așa cum s-a agreat în versiunea 2 a Planului de management al

riscului (PMR) prezentat în modulul 1.8.2. a Cererii de autorizare de punere pe piață, și orice actualizare ulterioară a PMR agreată cu CHMP.

În conformitate cu recomandările CHMP cu privire la Sistemele de management al riscului pentru medicamente de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, un PMR actualizat trebuie depus

- Când s-au primit noi informații care ar putea avea impact asupra specificației de siguranță actuale, Planului de Farmacovigilență sau a activităților de de reducere la minimum a riscului
- În perioada de 60 de zile ce urmează atingerii unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMEA

Eliberarea oficială a seriei: în concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, așa cum a fost modificată, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

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

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

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

10 flacoane
10 x 1 doză (0,5 ml)

100 flacoane
100 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

A se elimina în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/419/001 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/07/419/002 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/07/419/003 – ambalaj cu 100 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

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

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

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

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

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

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

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

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

A se elimina în conformitate cu reglementările locale

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

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

**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 SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

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

Cervarix
Suspensie injectabilă în seringă preumplută
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Cervarix, suspensie injectabilă

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin.

- 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 pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Cervarix
3. Cum să utilizați Cervarix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cervarix
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE CERVARIX ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Cervarix este un vaccin indicat pentru protejarea persoanelor de sex feminin împotriva bolilor determinate de infecția cu papilomavirusul uman (HPV) tipurile 16 și 18.

Aceste boli includ:

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

Cervarix nu va asigura protecție împotriva tuturor tipurilor de papilomavirus uman. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin.

Când o persoană de sex feminin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18. S-a demonstrat în studiile clinice că Cervarix previne bolile determinate de HPV-16 și 18 la persoanele de sex feminin cu vârsta între 15-25 ani. De asemenea, Cervarix stimulează producerea de anticorpi la persoanele de sex feminin cu vârsta între 10-14 ani.

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

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

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI CERVARIX

Nu utilizați Cervarix dacă

persoana care urmează să fie vaccinată:

- este alergică (hipersensibilă) la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Cervarix. 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.

- are 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.

Aveți grijă deosebită când utilizați Cervarix

Trebuie să informați medicul dacă persoana care urmează să fie vaccinată:

- sângerează sau face vânătăi ușor.
- are orice boală care reduce rezistența sa la infecții, cum ar fi infecția cu HIV

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.

Durata perioadei de protecție după vaccinare nu se cunoaște în prezent. În studiile clinice, s-a observat menținerea protecției la persoanele de sex feminin cu vârsta între 15-25 ani pentru până la 6,4 ani după prima doză. Necesitatea unei/unor doze de rapel nu a fost investigată.

Utilizarea altor medicamente

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.

Vă rugăm să spuneți medicului dacă persoana care urmează să fie vaccinată ia sau a luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, sau dacă i s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina și alăptarea

Există date insuficiente cu privire la utilizarea Cervarix în timpul sarcinii. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în cursul vaccinării. Se recomandă amânarea vaccinării până la finalul sarcinii.

Cereți sfatul medicului dumneavoastră în legătură cu alăptarea înainte de administrarea Cervarix.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există informații cu privire la efectele Cervarix asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI CERVARIX

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

Cervarix este indicat pentru persoanele de sex feminin cu vârsta peste 10 ani. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra în total trei injecții conform următoarei scheme:

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 de 3 doze.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă uitați să faceți o vizită la medic pentru administrarea unei doze de Cervarix:

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 trei injecții, 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, Cervarix poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

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

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

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

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

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ CERVARIX

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Cervarix

- Substanțele active sunt:

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

¹Papilomavirus uman = HPV

²adjuvant AS04 conținând:

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

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

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

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

Cum arată Cervarix și conținutul ambalajului

Suspensie injectabilă.

Cervarix este o suspensie turbure de culoare albă.

Cervarix este disponibil în flacoane în ambalaje de 1, 10 și 100 doze.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

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

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

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

Acest prospect a fost aprobat în

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

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

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 produs 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.

- 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 pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Cervarix și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Cervarix
3. Cum să utilizați Cervarix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cervarix
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE CERVARIX ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Cervarix este un vaccin indicat pentru protejarea persoanelor de sex feminin împotriva bolilor determinate de infecția cu papilomavirusul uman (HPV) tipurile 16 și 18.

Aceste boli includ:

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

Cervarix nu va asigura protecție împotriva tuturor tipurilor de papilomavirus uman. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin.

Când o persoană de sex feminin este vaccinată cu Cervarix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce anticorpi împotriva HPV tipurile 16 și 18. S-a demonstrat în studiile clinice că Cervarix previne bolile determinate de HPV-16 și 18 la persoanele de sex feminin cu vârsta între 15-25 ani. De asemenea, Cervarix stimulează producerea de anticorpi la persoanele de sex feminin cu vârsta între 10-14 ani.

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

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

Utilizarea Cervarix trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI CERVARIX

Nu utilizați Cervarix dacă

persoana care urmează să fie vaccinată:

- este alergică (hipersensibilă) la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Cervarix. 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.

- are 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.

Aveți grijă deosebită când utilizați Cervarix

Trebuie să informați medicul dacă persoana care urmează să fie vaccinată:

- sângerează sau face vânătăi ușor.
- are orice boală care reduce rezistența sa la infecții, cum ar fi infecția cu HIV

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.

Durata perioadei de protecție după vaccinare nu se cunoaște în prezent. În studiile clinice, s-a observat menținerea protecției la persoanele de sex feminin cu vârsta între 15-25 ani pentru până la 6,4 ani după prima doză. Necesitatea unei/unor doze de rapel nu a fost investigată.

Utilizarea altor medicamente

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.

Vă rugăm să spuneți medicului dacă persoana care urmează să fie vaccinată ia sau a luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, sau dacă i s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina și alăptarea

Există date insuficiente cu privire la utilizarea Cervarix în timpul sarcinii. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în cursul vaccinării. Se recomandă amânarea vaccinării până la finalul sarcinii.

Cereți sfatul medicului dumneavoastră în legătură cu alăptarea înainte de administrarea Cervarix.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există informații cu privire la efectele Cervarix asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI CERVARIX

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

Cervarix este indicat pentru persoanele de sex feminin cu vârsta peste 10 ani. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va administra în total trei injecții conform următoarei scheme:

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 de 3 doze.

Vaccinul nu trebuie administrat niciodată intravenos.

Dacă uitați să faceți o vizită la medic pentru administrarea unei doze de Cervarix:

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 trei injecții, 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, Cervarix poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

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

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

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

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

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ CERVARIX

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

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 în seringă preumplută.

Cervarix este o suspensie turbidă de culoare albă.

Cervarix este disponibil în seringi preumplute cu sau fără ace în ambalaje de 1 și 10 doze.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

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

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

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

Acest prospect a fost aprobat în

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

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

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.

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