Cervarix

DESCRIPTION

Cervarix, suspension for injection
Human Papillomavirus vaccine [Types 16, 18]
(Recombinant, adjuvanted, adsorbed)

1 dose (0.5 ml) contains:

Human Papillomavirus[1] type 16 L1 protein[2,3,4] 20 micrograms
Human Papillomavirus[1] type 18 L1 protein[2,3,4] 20 micrograms

[1]Human Papillomavirus = HPV

[2]adjuvanted by AS04 containing:
3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL)[3] 50 micrograms

[3]adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$) 0.5 milligrams Al^{3+} in total

[4]L1 protein in the form of non-infectious virus-like particles (VLPs) produced by recombinant DNA technology using a Baculovirus expression system which uses Hi-5 Rix4446 cells derived from *Trichoplusia ni*.

Excipients: Sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, water for injections

ADMINISTRATION

Cervarix is for intramuscular injection in the deltoid region (see also sections *Immunisation schedule* and *Precautions*).

Cervarix should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of Cervarix (see section *Precautions*).

If Cervarix is to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites (see section *Immunisation schedule*).

Cervarix is a turbid white suspension. A fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed upon storage of the vial. This does not constitute a sign of deterioration.

The content of the vial should be inspected visually both before and after shaking for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance prior to administration.
In the event of either being observed, discard the vaccine.

The vaccine should be well shaken before use.

Multidose vial

After first opening of the **multidose** vial, immediate use is recommended.
If not used immediately, the multidose vial must be discarded at the end of each immunisation session or after 6 hours from first opening, whichever comes first. The remaining vaccine should be maintained between 2 °C to 8 °C and protected from the sunlight.

When using a multidose vial, each dose should be drawn with a sterile needle and syringe. As with other vaccines, a dose of vaccine should be withdrawn under aseptic conditions and precautions taken to avoid contamination of the contents.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

IMMUNISATION SCHEDULE

Cervarix is a vaccine for use from the age of 9 years for the prevention of premalignant ano-genital lesions (cervical, vulvar, vaginal and anal) and cervical and anal cancers causally related to certain oncogenic Human Papillomavirus (HPV) types. See sections *Precautions* and *Pharmacological properties* for important information on the data that support this indication.

The use of Cervarix should be in accordance with official recommendations.

The vaccination schedule depends on the age of the subject.

Age at the time of the first injection	Immunisation and schedule
9 to and including 14 years*	Two doses each of 0.5 ml. The second dose given between 5 and 13 months after the first dose
From 15 years and above	Three doses each of 0.5 ml at 0, 1, 6 months**

*If the second vaccine dose is administered before the 5th month after the first dose, a third dose should always be administered.
**If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be administered between 1 month and 2.5 months after the first dose and the third dose between 5 and 12 months after the first dose.

The need for a booster dose has not been established (see section *Pharmacological properties*).

It is recommended that subjects who receive a first dose of Cervarix complete the vaccination course with Cervarix (see section *Precautions*).

Paediatric population (children < 9 years of age)
Cervarix is not recommended for use in children below 9 years of age due to limited data on safety and immunogenicity in this age-group.

In all clinical trials individuals who had received immunoglobulin or blood-derived products within 3 months prior to the first vaccine dose were excluded.

Use with other vaccines

Cervarix may be administered concomitantly with:
- a combined booster vaccine containing diphtheria (d), tetanus (T) and pertussis [acellular] (pa) with or without inactivated poliomyelitis (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vaccines),

- a combined hepatitis A (inactivated) and hepatitis B (rDNA) vaccine (HAB vaccine),

- a meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT).

If Cervarix is to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.

Use with hormonal contraceptive

In clinical studies, approximately 60% of women who received Cervarix used hormonal contraceptives. There is no evidence that the use of hormonal contraceptives has an impact on the efficacy of Cervarix.

Use with systemic immunosuppressive medicinal products

See section *Precautions*.

SIDE EFFECTS

Summary of safety profile
In clinical studies that enrolled girls and women aged from 10 up to 72 years (of which 79.2% were aged 10-25 years at the time of enrolment), Cervarix was administered to 16,142 females whilst 13,811 females received control. These subjects were followed for serious adverse events over the entire study period. In a pre-defined subset of subjects (Cervarix = 8,130 versus control = 5,786), adverse events were followed for 30 days after each injection. In two clinical studies that enrolled males aged 10 to 18 years, 2,617 males received Cervarix and were followed-up with active safety surveillance.

The most common adverse reaction observed after vaccine administration was injection site pain which occurred after 78% of all doses. The majority of these reactions were of mild to moderate severity and were not long lasting.

Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination have been categorised by frequency.

Frequencies are reported as:
Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Clinical trials		
Infections and infestations	Uncommon	Upper respiratory tract infection
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Uncommon	Dizziness
Gastrointestinal disorders	Common	Gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Itching/pruritus, rash, urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia
	Common	Arthralgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site reactions including pain, redness, swelling, fatigue
	Common	Fever (≥38 °C)
	Uncommon	Other injection site reactions such as induration, local paraesthesia
Post-marketing surveillance		
Blood and lymphatic system disorders	Not known*	Lymphadenopathy
Immune system disorders	Not known*	Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), angioedema
Nervous system disorders	Not known*	Syncope or vasovagal responses to injection, sometimes accompanied by tonic-clonic movements (see section *Precautions*)

*Because these events were reported spontaneously, it is not possible to reliably estimate their frequency

In clinical trials a similar safety profile has been observed in subjects with prior or current HPV infection as compared to subjects negative for oncogenic HPV DNA or seronegative for HPV-16 and HPV-18 antibodies.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section *Description*.

PRECAUTIONS

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination especially in adolescents as a psychogenic response to the needle injection. This can be accompanied by several neurological signs such as transient visual disturbance, paraesthesia and tonic-clonic limb movements during recovery. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

Administration of Cervarix should be postponed in subjects suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, is not a contraindication for immunisation.

The vaccine should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of Cervarix.

As with other vaccines administered intramuscularly, Cervarix should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees.

Cervarix will only protect against diseases that are caused by HPV types 16 and 18 and to some extent against diseases caused by certain other oncogenic related HPV types (see section *Pharmacological properties*). Therefore, appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

The vaccine is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. The vaccine has not been shown to have a therapeutic effect. The vaccine is therefore not indicated for treatment of cervical cancer or cervical intraepithelial neoplasia (CIN). It is also not intended to prevent progression of other established HPV-related lesions or existing HPV infections with vaccine or non-vaccine types (see section *Pharmacological properties "Efficacy in women with evidence of HPV-16 or HPV-18 infection at study entry."*).

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. Since no vaccine is 100% effective and Cervarix will not provide protection against every HPV type, or against existing HPV infections, routine cervical screening remains critically important and should follow local recommendations.

Duration of protection has not fully been established. Timing and need of booster dose(s) has not been established.

Except for asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infected subjects for whom immunogenicity data are available (see section *Pharmacological properties*), there are no data on the use of Cervarix in subjects with impaired immune responsiveness such as patients receiving immunosuppressive treatment. As with other vaccines, an adequate immune response may not be elicited in these individuals.

There are no safety, immunogenicity or efficacy data to support interchangeability of Cervarix with other HPV vaccines.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

Specific studies of the vaccine in pregnant women were not conducted. Data in pregnant women collected as part of pregnancy registries, epidemiological studies and inadvertent exposure during clinical trials are insufficient to conclude whether or not vaccination with Cervarix affects the risk of adverse pregnancy outcomes including spontaneous abortion.
However, during the clinical development program, a total of 10,476 pregnancies were reported including 5,387 in women who had received Cervarix. Overall, the proportions of pregnant subjects who experienced specific outcomes (e.g., normal infant, abnormal infants including congenital anomalies, premature birth, and spontaneous abortion) were similar between treatment groups.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility, pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or post-natal development (see subsection *Preclinical safety data*).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Cervarix during pregnancy. Women who are pregnant or trying to become pregnant, are advised to postpone or interrupt vaccination until completion of pregnancy.

Breast-feeding

The effect on breast-fed infants of the administration of Cervarix to their mothers has not been evaluated in clinical studies.

Cervarix should only be used during breast-feeding when the possible advantages outweigh the possible risks.

Fertility

No fertility data are available.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive or use machines have been performed. However, some of the effects mentioned under section *Side effects* may temporarily affect the ability to drive or use machines.

Overdose

No case of overdose has been reported.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, acute and repeated dose toxicity, local tolerance, fertility, embryo-foetal and postnatal toxicity (up to the end of the lactation period).

Serological data suggest a transfer of anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies via the milk during the lactation period in rats. However, it is unknown whether vaccine-induced antibodies are excreted in human breast milk.

Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

For this section see WHO Product Information on the WHO website

STORAGE

The expiry date is indicated on the label and packaging.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

Cervarix should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

However, for the monodose and multidose containers, the stability has been demonstrated when stored outside the refrigerator for up to 3 days at temperatures between 8 °C and 25 °C or for up to 1 day at temperatures between 25 °C and 37 °C. If not used at the end of this period the vaccine should be discarded.

Multidose vial

For storage condition after first opening see section *Administration*.

PRESENTATION

Monodose presentation
0.5 ml of suspension in a vial (type I glass) for 1 dose with a stopper (rubber butyl) - pack sizes of 1, 10 and 100.

Multidose presentation: 2 doses
1 ml of suspension in a vial (type I glass) for 2 doses with a stopper (rubber butyl) - pack sizes of 1, 10 and 100.

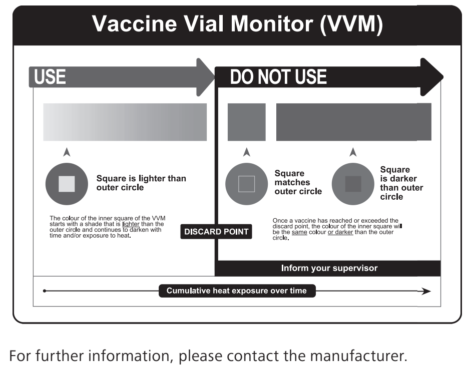
Not all pack sizes may be marketed.

Vaccine Vial Monitor (see VVM infographic at the end of the leaflet)

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is either part of the label or the vial cap used for all Cervarix batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the label of the vial for 1 dose (0.5 ml) or on the vial cap for 2 doses (1 ml) of vaccine is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the inner square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the inner square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial container should be discarded.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event Cervarix has not been stored in compliance with the storage instructions.



For further information, please contact the manufacturer.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

DESCRIPTION

Cervarix suspension injectable
Vaccin Papillomavirus Humain [Types 16, 18] (Recombinant, avec adjuvant, adsorbé)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 16[2,3,4] 20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 18[2,3,4] 20 microgrammes

[1]Papillomavirus Humain = HPV

[2]avec adjuvant AS04 contenant :
3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL)[3] 50 microgrammes

[3]adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté ($Al(OH)_3$) 0,5 milligrammes Al^{3+} au total

[4]Protéine L1 sous forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le Baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de *Trichoplusia ni*.

Excipients: Chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables

ADMINISTRATION

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques *Schéma de vaccination* et *Précautions*).

Cervarix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée (voir rubrique *Précautions*).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents (voir rubrique *Schéma de vaccination*).

Cervarix est une suspension trouble blanche. Durant le stockage du flacon, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

Avant administration, le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique.
Si l'un ou l'autre cas est observé, jeter le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Flacon multidose

Après la première ouverture du flacon **multidose**, l'utilisation immédiate est recommandée.
Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, le flacon multidose doit être éliminé à la fin de chaque séance d'immunisation ou 6 heures après la première ouverture du flacon, selon la première occurrence. Le vaccin restant doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri du soleil.

Lors de l'utilisation d'un flacon multidose, chaque dose doit être prélevée en utilisant une aiguille et une seringue stériles. Comme pour tous les vaccins, une dose du vaccin doit être prélevée sous des conditions aseptiques et des précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

SCHÉMA DE VACCINATION

Cervarix est un vaccin indiqué à partir de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions ano-génitales (cervicales, vulvaires, vaginales et anales) précancéreuses et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Voir rubriques *Précautions* et *Propriétés pharmacologiques* pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

Le schéma de vaccination dépend de l'âge de la patiente.

Âge au moment de la première injection	Schéma de vaccination
9 ans à 14 ans inclus*	Deux doses de 0,5 ml chacune. La deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première dose
À partir de 15 ans	Trois doses de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois**

*Si la deuxième dose de vaccin est administrée avant le 5ème mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.
**Si une flexibilité est nécessaire dans le schéma vaccinal, la deuxième dose peut être administrée entre 1 mois et 2,5 mois après la première dose et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques*).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (voir rubrique *Précautions*).

Population pédiatrique (enfants < 9 ans)

Cervarix n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de données limitées de tolérance et d'immunogénicité dans cette population.

Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la première dose de vaccin ont été exclus.

Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix peut être administré simultanément avec :
- un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux [acellulaire] (ca) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P),

- un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (vaccin HAB),

- un vaccin méninococcique des groupes A, C, W-135, Y conjugué à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, environ 60% des femmes ayant reçu Cervarix prenaient des contraceptifs hormonaux. Il n'a pas été démontré que la contraception hormonale a un impact sur l'efficacité de Cervarix.

Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs systémiques

Voir rubrique *Précautions*.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil d'innocuité
Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), Cervarix a été administré à 16 142 sujets de sexe féminin tandis que 13 811 sujets de sexe féminin ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8 130 *versus* contrôle = 5 786), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection. Au cours de deux études cliniques incluant des sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans, 2 617 sujets de sexe masculin ont reçu Cervarix et ont fait l'objet d'une surveillance active afin d'évaluer la tolérance du vaccin.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection survenue après administration de 78% de l'ensemble des doses. La majorité de ces effets a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :

Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Études cliniques		
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement ; fatigue
	Fréquent	Fièvre (≥38 °C)
	Peu fréquent	Autres réactions au site d'injection telle qu'induration, paresthésie locale
Surveillance post-commercialisation		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée*	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée*	Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée*	Syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (voir rubrique *Précautions*)

*Étant donné que ces événements ont été notifiés de manière spontanée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Au cours des essais cliniques, le profil de tolérance observé chez les sujets avec une infection (antérieure ou en cours) par HPV a été semblable à celui observé chez les sujets qui avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes ou qui étaient séronégatifs pour les anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Description*.

PRÉCAUTIONS

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

L'administration de Cervarix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume n'est pas une contre-indication à la vaccination.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.
Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques*). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Le vaccin doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Le vaccin n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques «Efficacité chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV-16 ou HPV-18 à l'inclusion dans l'étude.»*).

La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus. Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100% et que Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV, ou contre les infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit suivre les recommandations locales.

La durée de la protection n'a pas encore été totalement établie. Le calendrier et la nécessité de dose(s) de rappel n'ont pas été établis.

À l'exception des sujets présentant une infection asymptomatique par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez lesquels il existe des données d'immunogénicité (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques*), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

On ne dispose d'aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité soutenant l'interchangeabilité de Cervarix avec d'autres vaccins HPV.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Les données recueillies au sujet de femmes enceintes dans le cadre de registres de grossesses, d'études épidémiologiques et d'expositions accidentelles lors d'études cliniques sont insuffisantes pour déterminer si la vaccination avec Cervarix a une influence sur le risque d'issues anormales de grossesses, y compris de fausses-couches.
Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5 387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesse (par exemple, nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse-couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique *Données de sécurité précliniques*).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse. Il est conseillé aux femmes enceintes ou qui tentent de l'être de reporter ou d'interrompre la vaccination jusqu'au terme de la grossesse.

Allaitement

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration de Cervarix chez leurs mères n'a pas été évalué dans des études cliniques.

Cervarix ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à la fertilité.

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains des effets mentionnés dans la rubrique *Effets indesirables* peuvent affecter temporairement la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, tolérance locale, fertilité, toxicité embryonnaire, fœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données sérologiques suggèrent un passage des anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 dans le lait durant la période de lactation chez le rat. Cependant, on ne sait pas si les anticorps induits par la vaccination sont excrétés dans le lait maternel humain.

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Pour cette rubrique, se reporter à la Informations sur le produit OMS sur le site Internet de l'OMS.

CONSERVATION

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Cervarix doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.

Cependant, pour les présentations unidose et multidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8 °C et 25 °C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25 °C et 37 °C. Le vaccin sera jeté s'il n'a pas été utilisé à la fin de cette période.

Flacon multidose

Pour les conditions de conservation après première ouverture, voir la rubrique *Précautions* particulières d'élimination et manipulation.

PRÉSENTATION

Présentation monodose
0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 1 dose avec un bouchon (caoutchouc butyle) en boîtes de 1, 10 et 100.

Présentation multidose : 2 doses
1 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 2 doses avec un bouchon (caoutchouc butyle) en boîtes de 1, 10 et 100.

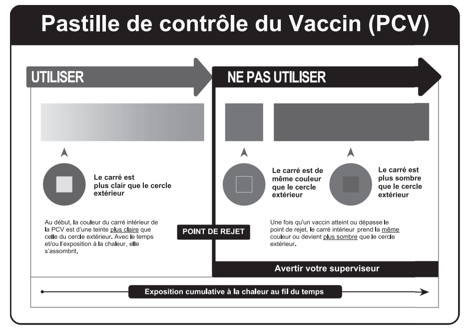
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pastille de Contrôle du Vaccin (voir l'infographie de la PCV à la fin de la notice)

La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette ou du bouchon du flacon utilisés pour tous les lots de Cervarix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui apparaît sur l'étiquette du flacon pour 1 dose (0,5 ml) ou sur le bouchon du flacon pour 2 doses (1 ml) est une PCV. C'est une pastille sensible à la température au cours du temps qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Vérifier le carré intérieur. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur du carré est plus claire que celle du cercle extérieur, le vaccin peut être utilisé. Dès que le carré intérieur est de la même couleur que le cercle extérieur ou plus foncé que le cercle extérieur, le flacon en verre doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si Cervarix n'a pas été conservé conformément à ces instructions de conservation.



Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

DESCRIPCIÓN

Cervarix, suspensión inyectable
Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18]
(Recombinante, adyuvada, adsorbida)

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano[1] tipo 16[2,3,4] 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano[1] tipo 18[2,3,4] 20 microgramos

[1]Virus del Papiloma Humano = VPH

[2]adyuvada con AS04 que contiene:
3-*O*-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)[3] 50 microgramos

[3]adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado ($Al(OH)_3$) en total 0,5 miligramos de Al^{3+}

[4]La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLP) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*.

Excipientes: Cloruro de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, agua para preparaciones inyectables

ADMINISTRACIÓN

Cervarix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también secciones *Esquema de inmunización* y *Precauciones*).

Cervarix no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica bajo ninguna circunstancia. No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de Cervarix (consultar la sección *Precauciones*).

Si Cervarix debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deberán administrarse en sitios de inyección diferentes (consultar la sección *Esquema de inmunización*).

Cervarix es una suspensión blanca turbia. Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración.
En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Vial multidosis

Se recomienda usar de inmediato el vial multidosis después de abrirlo por primera vez.
Si no se utiliza de inmediato, el vial multidosis debe desecharse al finalizar cada sesión de vacunación o después de 6 horas de abrirlo por primera vez, lo que suceda primero. Lo que quede de la vacuna debe mantenerse al resguardo de la luz solar, a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

Cuando se use un vial multidosis, se debe extraer cada dosis usando una aguja y una jeringa estériles. Al igual que sucede con otras vacunas, se debe extraer la dosis de la vacuna en condiciones asépticas, y tomar las precauciones para evitar la contaminación del contenido.

La eliminación del producto medicinal no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN

Cervarix es una vacuna que se aplica a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones anogenitales premalignas (cervicouterinas, vulvares, vaginales y anales) y cánceres de cérvix y de ano causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH). Ver secciones *Precauciones* y *Propiedades farmacológicas* para información importante acerca de los datos que apoyan esta indicación).

La utilización de Cervarix debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Edad en el momento de la primera inyección	Inmunización y esquema
De 9 a 14 años inclusive*	Dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis
A partir de los 15 años	Tres dosis, cada una de 0,5 ml a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.
**Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo (ver sección *Propiedades farmacológicas*).

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación de 3 dosis con Cervarix (ver sección *Precauciones*).

Población pediátrica (niños menores de 9 años de edad)

Cervarix no está recomendada para uso en niños de menos de 9 años de edad debido a los datos de seguridad e inmunogenicidad limitados en este grupo de edad.

En todos los ensayos clínicos se excluyeron los individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la administración de la primera dosis de vacuna.

Uso con otras vacunas

Cervarix se puede administrar concomitantemente con:
- una vacuna combinada de refuerzo que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV),

- una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (vacuna HAB),

- una vacuna meningocócica contra los serogrupos A, C, W-135 e Y conjugada con toxoide tetánico (MenACWY-TT).

En caso de que se administre Cervarix simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en sitios diferentes de inyección.

Uso con anticonceptivos hormonales

Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron Cervarix en los ensayos clínicos, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Consultar la sección *Precauciones*.

EFECTOS SECUNDARIOS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79,2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), Cervarix se administró a 16.142 mujeres mientras que 13.811 mujeres recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del estudio. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix = 8.130 versus control = 5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna. En dos estudios clínicos en el que se inscribieron hombres de entre 10 y 18 años, 2.617 sujetos masculinos recibieron Cervarix y estuvieron sujetos a un seguimiento con vigilancia de seguridad activa.

La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias:

Las frecuencias se definen como sigue:
Muy Frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Picazón/prurito, sarpullido, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, hinchazón; fatiga
	Frecuentes	Fiebre (≥38 °C)
	Poco frecuentes	Otras reacciones en el sitio de inyección como induración, parestesia local
Vigilancia postcomercialización		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No se conoce*	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	No se conoce*	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
Trastornos del sistema nervioso	No se conoce*	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, a menudo acompañadas de movimientos tónicos-clónicos (consultar sección *Precauciones*)

*Debido a que estos acontecimientos se notificaron en forma espontánea, no es posible estimar con certeza su frecuencia

En los ensayos clínicos, se ha observado un perfil de seguridad similar entre sujetos con una infección anterior o actual por el VPH y sujetos negativos para ADN de VPH oncogénico o seronegativos para anticuerpos del VPH-16 y del VPH-18.

Notificación de presuntas reacciones adversas
Es importante notificar las presuntas reacciones adversas luego de la autorización del medicamento. Esto permite supervisar de manera continua el equilibrio del riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier presunta reacción adversa.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección *Descripción*.

PRECAUCIONES

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos, tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Se debe posponer la administración de Cervarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no es una contraindicación para la vacunación.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia.
No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de Cervarix.

Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, Cervarix debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Cervarix sólo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados (ver sección *Propiedades farmacológicas*). Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. La vacuna no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix o de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección *Propiedades farmacológicas "Eficacia en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio"*).

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cáncer de cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que Cervarix no proporcionará protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el cribado rutinario del cáncer de cérvix sigue teniendo una importancia crítica y se deberían seguir las recomendaciones locales.

La duración de la protección no ha sido totalmente establecida. No se ha establecido ni el momento ni la necesidad de una(s) dosis de refuerzo.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se dispone de datos sobre su inmunogenicidad (ver sección *Propiedades farmacológicas*), no hay datos sobre el uso de Cervarix en sujetos con una alteración de la respuesta inmune, tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en estos individuos.

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Cervarix con otras vacunas de VPH.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado ensayos clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas.
Los datos de mujeres embarazadas recopilados como parte de los registros de embarazo, los estudios epidemiológicos y la exposición involuntaria durante los ensayos clínicos son insuficientes para concluir si la vacuna Cervarix influye o no en el riesgo de desenlaces adversos en el embarazo incluyendo el aborto espontáneo.
Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos incluyendo 5.387 casos en mujeres que habían recibido Cervarix. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (p.ej., recién nacido normal, recién nacido con alteraciones incluyendo anomalías congénitas, nacimiento prematuro y aborto espontáneo) fue similar entre los distintos grupos de tratamiento.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección *Datos de seguridad preclínica*).

Como precaución, se prefiere evitar el uso de Cervarix durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres embarazadas o que están tratando quedar embarazadas pospongan o interrumpan la vacunación hasta el término del embarazo.

Lactancia

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix a las madres.

Cervarix sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección *Efectos secundarios* pueden afectar temporalmente la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Datos de seguridad preclínica

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del periodo de lactancia).

Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Para esta sección, consulte la Información del producto de la OMS en el sitio web de la OMS.

CONSERVACIÓN
La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar**.**
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Cervarix debe administrarse lo más pronto posible después de sacarlo de la nevera.

No obstante, se comprobó que tanto los envases monodosis como los envases multidosis eran estables fuera de la nevera durante un máximo de 3 días a temperaturas de entre 8 °C y 25 °C o durante un máximo de 1 día a temperaturas de entre 25 °C y 37 °C. Si no se utiliza antes de finalizado este período, la vacuna deberá descartarse.

Vial multidosis

Para conocer las condiciones de conservación después de abrir el vial por primera vez, ver la sección *Administración*.

PRESENTACIÓN

Presentación monodosis
0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio tipo I) de 1 dosis con un tapón (goma butilo) en envases de 1, 10 and 100.

Presentación multidosis: 2 dosis
1 ml de suspensión en un vial (vidrio tipo I) de 2 dosis con un tapón (goma butilo) en envases de 1, 10 y 100.

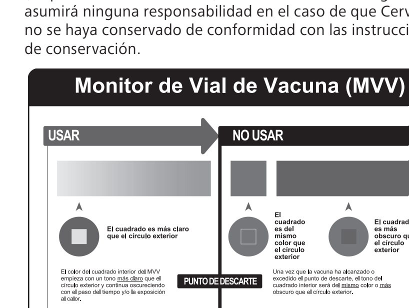
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Monitor de Vial de Vacuna (véase la infografía del MVV al final del prospecto)

El Monitor de Vial de Vacuna (MVV) forma parte ya sea de la etiqueta o de la tapa del frasco ámpula usada para todos los lotes de Cervarix suministrados por GlaxoSmithKline Biologicals. El punto de color que aparece en la etiqueta del frasco ámpula para 1 dosis (0,5 ml) o en la tapa del frasco ámpula para 2 dosis (1 ml) de la vacuna es un MVV. Se trata de un punto sensible al tiempo y a la temperatura que ofrece una indicación del calor acumulado al que se ha visto expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando sea probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna en exceso de un nivel aceptable.

La interpretación del MVV es sencilla. Fíjese en el cuadrado interior. Su color cambiará progresivamente. Siempre y cuando el color de este cuadrado sea más claro que el color del círculo exterior, podrá usarse la vacuna. En cuanto el color del cuadrado interior sea el mismo, o más oscuro, que el del círculo exterior, deberá desecharse el vial de vidrio.

Es absolutamente crítico asegurar que se cumplan las condiciones de conservación especificadas anteriormente (en particular la cadena fría). GlaxoSmithKline Biologicals no asumirá ninguna responsabilidad en el caso de que Cervarix no se haya conservado de conformidad con las instrucciones de conservación.



Para información adicional, refiérase el fabricante.

Las marcas comerciales son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas GSK.

DESCRIÇÃO

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

1 dose (0,5 ml) contém:

Proteína L1[2,3,4] do Papilomavírus Humano[1] do tipo 16 — 20 microgramas
Proteína L1[2,3,4] do Papilomavírus Humano[1] do tipo 18 — 20 microgramas

[1]Papilomavírus Humano = HPV

[2]com adjuvante AS04 que contém:
Lípido A 3-*O*-desacilo-4'- monofosforilo (MPL)[3] — 50 microgramas

[3]adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado ($Al(OH)_3$) — 0,5 miligramas Al^{3+} no total

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

Excipientes: Cloreto de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, água para preparações injetáveis

ADMINISTRAÇÃO

Cervarix destina-se a injeção por via intramuscular na região deltóide (ver também seções *Programa de vacinação* e *Precauções*).

Cervarix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existem dados disponíveis sobre a administração por via subcutânea do Cervarix (consulte seção *Precauções*).

Se o Cervarix for administrado no mesmo momento que outra vacina injetável, elas sempre devem ser aplicadas em locais diferentes de injeção (consulte a seção *Programa de vacinação*).

Cervarix é uma suspensão branca e turva. Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

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

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Frasco de dose múltipla

Recomenda-se utilização imediata após a abertura do frasco de **dose múltipla**.
Se o frasco de dose múltipla não for utilizado imediatamente, ele deve ser descartado no final de cada sessão de imunização ou 6 horas após a abertura, o que ocorrer primeiro. A vacina restante deve ser armazenada em refrigerador entre 2 °C e 8 °C e protegida da luz do sol.

Quando utilizar um frasco de dose múltipla, cada dose deve ser retirada com uma agulha e seringa estéreis. Tal como com outras vacinas, uma dose da vacina deve ser retirada em condições assépticas e devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

Os produtos medicamentosos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

PROGRAMA DE VACINAÇÃO

Cervarix é uma vacina para ser utilizada a partir dos 9 anos de idade na prevenção das lesões anogenitais pré-malignas (colo do útero, vulvares, vaginais e anais) e de cânceres do colo do útero e anal, causalmente relacionadas com determinados tipos oncogênicos de Papilomavírus Humano (HPV). Ver seções *Precauções* e *Propriedades farmacológicas* para informações importantes acerca dos dados que suportam esta indicação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

O esquema de vacinação depende da idade do sujeito.

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

*Se a segunda dose da vacina for administrada antes do 5º mês após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.
**Se for necessário flexibilidade no calendário de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 1 e os 2,5 meses após a primeira dose e a terceira dose entre os 5 e os 12 meses após a primeira dose.

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço (ver seção *Propriedades farmacológicas*).

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

População pediátrica(crianças < 9 anos de idade)

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

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

Utilização com outras vacinas

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com:
- a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acelular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV),

- a vacina combinada contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (vacina HAB),

- uma vacina meningocócica quadrivalente (sorogrupos A, C, W-135, Y) conjugada ao toxoide tetânico (MenACWY-TT).

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

Utilização com contraceptivos hormonais

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

Utilização com medicamentos imunossupressores sistêmicos

Consulte seção *Precauções*.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
Nos estudos clínicos que incluíram meninas e mulheres com idades dos 10 aos 72 anos (das quais 79,2% tinham 10-25 anos no momento da inclusão), Cervarix foi administrado a 16.142 mulheres, enquanto que 13.811 receberam o controle. Estes indivíduos foram seguidos quanto a acontecimentos adversos graves durante todo o período de estudo. Num sub-grupo pré-definido de indivíduos (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786), os acontecimentos adversos foram seguidos durante 30 dias após cada injeção. Em dois estudos clínicos que incluíram homens com idade entre 10 e 18 anos, 2.617 homens receberam Cervarix e foram acompanhados com monitoramento ativo de segurança.

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

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

As frequências são notificadas como:
Muito frequentes (≥1/10)
Frequentes (≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)

Classe de sistema orgânico	Frequência	Reações adversas
Ensaios clínicos		
Infecções e infestações	Pouco frequentes	Infecção do trato respiratório superior
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Comichão/prurido, erupções cutâneas, urticária
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço; fadiga
	Frequentes	Febre (≥38 °C)
	Pouco frequentes	Outras reações no local da injeção, tais como endurecimento e parestesia local
Vigilância pós-comercialização		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Não conhecidas*	Linfadenopatia
Doenças do sistema imune	Não conhecidas*	Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema
Doenças do sistema nervoso	Não conhecidas*	Síncope ou resposta vasovagal a injeções, por vezes acompanhada de movimentos tonicoclônicos (consulte seção *Precaucões*)

*Pelo fato desses eventos terem sido relatados espontaneamente, não é possível estimar sua frequência com confiança

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

Notificação de suspeitas de reações adversas
É importante a notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Isto permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção *Descrição*.

PRECAUCÕES

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

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

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

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

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

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

Cervarix apenas irá conferir proteção contra as patologias causadas pelos tipos 16 e 18 do HPV e, em certa medida, contra as patologias causadas por alguns outros tipos oncogênicos de HPV relacionados (ver seção *Propriedades farmacológicas*). Por conseguinte, devem continuar a utilizar-se as precauções adequadas contra as doenças sexualmente transmissíveis.

A vacina destina-se exclusivamente ao uso profilático e não tem efeito sobre as infeções ativas por HPV ou na doença clinicamente estabelecida. A vacina não demonstrou efeito terapêutico. A vacina não está, portanto, indicada no tratamento do câncer do colo do útero ou da neoplasia intra-epitelial cervical (CIN). Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões relacionadas com o HPV estabelecidas, nem de infeções existentes por HPV dos tipos incluídos na vacina ou não incluídos na vacina (ver seção *Propriedades farmacológicas "Eficácia em mulheres com evidência de infecção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo."*).

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

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

Exceto para sujeitos assintomáticos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) para quem estão disponíveis dados de imunogenicidade (ver seção *Propriedades farmacológicas*), não existe informação sobre a utilização de Cervarix em indivíduos com deficiente resposta imunitária, tais como pacientes sob terapêutica imunossupressora. Tal como com outras vacinas, poderá não ser evidente uma resposta imunitária adequada nestes indivíduos.

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

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos específicos com a vacina em mulheres grávidas. Dados em mulheres grávidas coletados como parte dos registros de gravidez, estudos epidemiológicos e exposição inadvertida durante os ensaio clínicos são insuficientes para concluir se a vacinação com Cervarix afeta o risco de resultados adversos de gravidez, incluindo aborto espontâneo. No entanto, durante o programa de desenvolvimento clínico, foi notificado um total de 10.476 gravidezes incluindo 5.387 em mulheres vacinadas com Cervarix. Globalmente, as proporções em que a gravidez teve consequências específicas (por exemplo, lactente normal, lactentes com anomalias, incluindo anomalias congênitas, parto prematuro e aborto espontâneo) foram idênticas entre os grupos de tratamento.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver seção *Dados de segurança pré-clínica*).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso do Cervarix durante a gravidez. Mulheres que estão grávidas ou tentando engravidar são aconselhadas a adiar ou interromper a vacinação até o término da gravidez.

Aleitamento

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

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

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Entretanto, alguns dos efeitos mencionados na seção *Reações adversas* podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

Dados de segurança pré-clínica

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

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

Incompatibilidades

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

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Para esta seção, consulte a Informações sobre o produto - OMS no site da OMS.

ARMAZENAGEM

A data de validade está indicada na etiqueta e na embalagem.

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

Cervarix deve ser administrada assim que possível após ser retirada do refrigerador.

No entanto, foi demonstrada estabilidade para os frascos de dose única e de dose múltipla, quando conservados fora do refrigerador por até 3 dias, sob temperaturas entre 8 °C e 25 °C, ou até 1 dia sob temperaturas entre 25 °C e 37 °C. Se não for utilizada até o final desse período, a vacina deve ser descartada.

Frasco de dose múltipla

Para consultar as condições de conservação após a primeira abertura, consulte a seção *Administração*.

APRESENTAÇÃO

Embalagem de dose única
0,5 ml de suspensão num frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 1 dose com rolha (borracha butílica), em embalagens de 1, 10 e 100.

Embalagem de dose múltipla: 2 doses
1 ml de suspensão num frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 2 doses com rolha (borracha butílica), em embalagens de 1, 10 e 100.

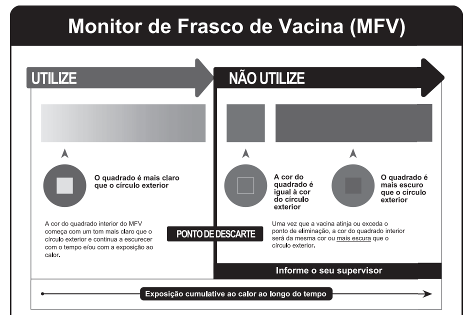
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Monitor de Frasco de Vacina (consulte o infográfico do MFV no final do folheto)

O monitor de frasco de vacina (MFV) está integrado no rótulo ou na cápsula do frasco para injetáveis utilizados para todos os lotes de Cervarix fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto com cor que aparece no rótulo do frasco para injetáveis de 1 dose (0,5 ml) ou na cápsula do frasco para injetáveis de 2 doses (1 ml) é um MFV. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura, que fornece uma indicação do calor acumulado ao qual o frasco foi exposto. Ele avisa o utilizador final, quando a exposição ao calor pode ter degradado a vacina para além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é simples. Observe o quadrado interno. A sua cor irá mudar progressivamente. Enquanto a cor do quadrado estiver mais clara do que a cor do círculo externo, a vacina pode ser usada. Quando a cor do quadrado interno estiver igual ou mais escura do que a do círculo externo, o frasco deverá ser descartado.

É absolutamente fundamental assegurar que as condições de armazenamento especificadas acima (em particular a rede de frio) sejam respeitadas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assumirá qualquer responsabilidade caso a Cervarix não tenha sido armazenada de acordo com as instruções de armazenamento.



Para mais informações, favor entrar em contato com o fabricante.

Marcas registradas são detidas ou licenciadas pelo grupo de empresas GSK.

ОПИСАНИЕ

Cervarix суспензия для инъекций
Вакцина против вируса папилломы человека [типы 16, 18]
(рекомбинантная, адъювантная, адсорбированная)

Одна доза (0,5 мл) содержит:

белок вируса папилломы человека[1] тип 16 L1 [2,3,4] — 20 микрограммов
белок вируса папилломы человека[1] тип 18 L1 [2,3,4] — 20 микрограммов

[1]вирус папилломы человека = ВПЧ

[2]с адъювантом AS04, содержащим:
3-*O*-дезацил-4'- монофосфорил липид А (МФЛ)[3] — 50 микрограммов

[3]адсорбирован на гидрате гидроксида алюминия ($Al(OH)_3$) — суммарно 0,5 миллиграмма Al^{3+}

[4]белок L1 в форме неинфекционных вирусоподобных частиц (ВРПЧ), созданных с применением технологии рекомбинантных ДНК с помощью бакуловирусной системы экспрессии в клетках Hi-5 Rix4446, полученных от *Trichoplusia ni.*

Список вспомогательных веществ: хлорид натрия, однозамещенного фосфата натрия дигидрат, вода для инъекций

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Вакцина Cervarix предназначена для внутримышечной инъекции в область дельтовидной мышцы (см. также разделы *Меры предосторожности* и *График иммунизации*).

Вакцину Cervarix ни в коем случае нельзя вводить в сосуды или внутрикожно. Данные о подкожном введении вакцины Cervarix отсутствуют (см. раздел *Меры предосторожности*).

Если вакцину Cervarix предстоит вводить в то же время, что и другую инъецируемую вакцину, эти вакцины следует обязательно вводить в разные точки инъекции (см раздел *График иммунизации*).

Вакцина Cervarix представляет собой мутную белую суспензию. При хранении флакона возможно образование тонкого белого осадка и прозрачного бесцветного супернатанта. Это не является признаком ухудшения качества.

До и после встряхивания содержимое флакона следует осмотреть для выявления инородных плотных частиц и (или) изменения внешнего вида перед введением.
Если обнаружено любое из таких изменений, вакцину следует удалить в отходы.

Вакцину следует тщательно встряхивать перед применением.

Многодозовый флакон

После первого вскрытия **многодозового** флакона рекомендуется его немедленно использовать.
Если многодозовый флакон не используют немедленно, его следует удалить в отходы в конце каждого сеанса иммунизации или через 6 часов после первого вскрытия, в зависимости от того, какой срок истечет первым. Оставшуюся вакцину следует хранить при температуре от 2 °C до 8 °C и защищать от солнечного света.

В случае использования многодозового флакона каждую дозу следует отбирать стерильными шприцем и иглой. Как и в случае применения других вакцин, дозу вакцины следует отбирать в асептических условиях и принимать меры предосторожности во избежание загрязнения содержимого.

Неиспользованные остатки лекарственного препарата или расходных материалов следует удалять в отходы в соответствии с местными требованиями.

ГРАФИК ИММУНИЗАЦИИ

Cervarix является вакциной для применения у лиц старше 9 лет с целью профилактики предзлокачественных поражений анальной области и половых органов (шейки матки, вульвы, влагалища и ануса), а также рака шейки матки и ануса, причинно связанных с некоторыми онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Важная информация о данных, послуживших обоснованием для данного показания, дана в разделах *Меры предосторожности* и *Фармакологические свойства.*

Вакцину Cervarix следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

Программа вакцинации зависит от возраста пациентки.

Возраст во время первой инъекции	Иммунизация и программа
С 9 до 14 лет включительно*	Две дозы по 0,5 мл. Вторая доза в интервале от 5 до 13 месяцев после первой дозы.
От 15 лет и старше	Три дозы по 0,5 мл в сроки 0, 1 и 6 месяцев**

*Если вторая доза вакцины введена до 5-го месяца после первой дозы, следует обязательно ввести третью дозу.
**Если требуется гибкость программы иммунизации, то вторую дозу можно вводить в интервале от 1 до 2,5 месяцев после первой дозы, а третью дозу – в интервале от 5 до 12 месяцев после первой дозы.

Необходимость бустерной дозы не установлена (см. раздел *Фармакологические свойства*).

Рекомендуется, чтобы лица, получившие первую дозу Cervarix, завершили курс вакцинации Cervarix (см. раздел *Меры предосторожности*).

Применение у детей (дети в возрасте < 9 лет)

Не рекомендуется вводить вакцину Cervarix детям в возрасте до 9 лет ввиду того, что данных о ее безопасности и иммуногенности в этой возрастной группе собрано недостаточно.

Из всех клинических испытаний были исключены пациентки, получавшие иммуноглобулины или препараты крови на протяжении 3 месяцев до введения первой дозы вакцины.

Применение с другими вакцинами

Cervarix можно вводить одновременно со следующими вакцинами:
- комбинированной бустерной вакциной против дифтерии (d), столбняка (T), коклюша [бесклеточной] (pa) с инактивированным вирусом полиомиелита (IPV) или без него (вакцины dTpa, dTpa-IPV),

- комбинированной вакциной против гепатита А (инактивированной) и гепатита В (рДНК) (вакцина HAB),

- менингококковая конъюгированная вакцина против столбнячного анатоксина серогрупп A, C, W-135, Y (MenACWY-TT).

Если вакцину Cervarix предстоит вводить в то же время, что и другую инъецируемую вакцину, эти вакцины следует обязательно вводить в разные точки инъекции.

Применение с гормональными контрацептивами

В клинических исследованиях примерно 60% женщин, получавших Cervarix, применяли гормональные контрацептивы. Нет данных, свидетельствующих о влиянии гормональных контрацептивов на эффективность вакцины Cervarix.

Применение одновременно с системными иммунодепрессантами

См. раздел *Меры предосторожности.*

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Основные данные о профиле безопасности
В клинических испытаниях с участием девочек и женщин в возрасте от 10 до 72 лет (из которых 79,2% в момент включения в исследование имели возраст 10-25 лет), вакцину Cervarix ввели 16 142 участницам женского пола, а контрольный препарат – 13 811 участницам женского пола. На всем протяжении исследования проведено наблюдение с целью выявления серьезных нежелательных явлений у этих субъектов. В предварительно определенной подгруппе субъектов (Cervarix = 8 130, контроль = 5 786) наблюдение с целью выявления нежелательных явлений проводили в течение 30 дней после каждой инъекции. В двух клинических исследованиях, в которые были включены участники мужского пола в возрасте от 10 до 17 лет, вакцину Cervarix ввели 2 617 участникам мужского пола с последующим активным наблюдением за показателями безопасности.

Наиболее частой нежелательной реакцией после введения вакцины была боль в месте инъекции, зарегистрированная после 78% всех доз. В большинстве случаев эти реакции имели малую или умеренную выраженность и длились недолго.

Табличный список нежелательных реакций
Нежелательные реакции, которые были расценены как имеющие не менее чем возможную связь с вакцинацией, были отнесены к следующим категориям в зависимости от частоты.

Частоты определены следующим образом:
Очень частые (≥1/10)
Частые (от ≥1/100 до <1/10)
Нечастые (от ≥1/1000 до <1/100)

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Клинические исследования		
Инфекции и инвазии	Нечастые	Инфекции верхних дыхательных путей
Нарушения функции нервной системы	Очень частые	Головная боль
	Нечастые	Головокружение
Нарушения функций желудочно-кишечного тракта	Частые	Симптомы со стороны пищеварительной системы, в том числе тошнота, рвота, диарея и боль в животе
Нарушения функции кожи и подкожных тканей	Частые	Зуд, сыпь, крапивница
Нарушения функций костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень частые	Мышечная боль
	Частые	Артралгия
Общие нарушения и состояние тканей в месте введения	Очень частые	Реакции в месте инъекции, в том числе боль, покраснение, отечность; утомляемость
	Частые	Лихорадка (≥38 °C)
	Нечастые	Другие реакции в месте инъекции, в том числе уплотнение и местная парестезия
Данные пострегистрационного наблюдения		
Нарушения системы крови и лимфы	Неизвестно*	Лимфаденопатия
Нарушения функции иммунной системы	Неизвестно*	Аллергические реакции (в том числе анафилактические и анафилактоидные), ангионевротический отек
Нарушения функции нервной системы	Неизвестно*	Обмороки или вазовагальные реакции на инъекцию, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями (см. раздел *Меры предосторожности*)

*Поскольку данные явления регистрировались спонтанно, достоверно оценить их частоту не представляется возможным

В клинических исследованиях аналогичный профиль безопасности наблюдался у субъектов, ранее перенесших или в настоящее время имеющих инфекцию ВПЧ, по сравнению с субъектами, у которых не обнаружена ДНК онкогенного ВПЧ или серонегативными в отношении антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях
Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеют большое значение. Они позволяют постоянно следить за соотношением пользы/риска лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активным компонентам или любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе *Описание.*

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Как и при инъекции любой вакцины, следует приготовиться к надлежащему лечению и наблюдению в редких случаях развития анафилактической реакции после введения вакцины.

Кратковременная потеря сознания (обморок) может случиться после или даже до любой вакцинации, особенно у подростков, вследствие психогенной реакции на инъекцию иглой. Это может сопровождаться некоторыми неврологическими нарушениями, например, преходящим нарушением зрения, парестезией и тонико-клоническими движениями конечностей при окончании реакции. Важно разработать процедуры, позволяющие избежать травм вследствие обмороков.

Пациентам с острыми тяжелыми фебрильными заболеваниями введение вакцины Cervarix следует отложить. Однако незначительная инфекция, например простуда, не является противопоказанием для иммунизации.

Вакцину ни в коем случае нельзя вводить в сосуды или внутрикожно. Данные о подкожном введении вакцины Cervarix отсутствуют.

Как и другие вакцины, вводимые внутримышечно, вакцину Cervarix следует назначать с осторожностью лицам с тромбоцитопенией или нарушением свертывания крови, так как у этих лиц внутримышечное введение может вызвать кровотечение.

Как и при введении любой другой вакцины, защитный иммунный ответ может возникать не у всех вакцинируемых.

Вакцина Cervarix будет защищать вакцинированных лиц только от заболеваний, вызываемых ВПЧ типов 16 и 18, а также в некоторой степени от заболеваний, вызываемых другими родственными онкогенными типами ВПЧ (см. раздел *Фармакологические свойства*). В связи с этим следует продолжать применение надлежащих мер профилактики заболеваний, передающихся половым путем.

Вакцина предназначена только для профилактического применения и не эффективна в отношении активной инфекции ВПЧ или при наличии клинических признаков заболевания. Терапевтический эффект вакцины не выявлен. Поэтому эта вакцина не показана для лечения рака шейки матки или цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Эта вакцина также не предназначена для профилактики прогрессирования других развившихся поражений, связанных с ВПЧ, или развившейся инфекции ВПЧ вакцинных и невакцинных типов (см. раздел *Фармакологические свойства: Эффективность у женщин с признаками инфекции ВПЧ-16 или ВПЧ-18 при включении в исследование*).

Вакцинация не заменяет регулярного обследования шейки матки. Поскольку ни одна вакцина не обладает 100%-ной эффективностью, и Cervarix дает защиту не от всех типов ВПЧ или развившейся инфекции ВПЧ, регулярные обследования шейки матки сохраняют клиническое значение и должны выполняться в соответствии с местными рекомендациями.

Длительность защитного эффекта в полной мере не установлена. Сроки введения и необходимость бустерных доз не установлены.

За исключением бессимптомных пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), относительно которых существуют данные об иммуногенности (см. раздел *Фармакологические свойства*), отсутствуют данные о введении вакцины Cervarix лицам с нарушенной иммунной реактивностью, например, получающим иммунодепрессанты. Как и при введении других вакцин, достаточный иммунный ответ у этих лиц может не возникать.

Отсутствуют данные по безопасности, иммуногенности или эффективности, свидетельствующие о взаимозаменяемости Cervarix и других вакцин против ВПЧ.

Беременность и лактация

Беременность

Специальные исследования этой вакцины у беременных женщин не проводились. Данных по этой категории пациенток, полученных на основе информации из регистров беременных, результатов эпидемиологических исследований и описаний случайного применения препарата в период беременности в ходе клинических исследований, недостаточно, чтобы сделать вывод о том, повышает ли вакцинация Cervarix риск неблагоприятных исходов беременности, включая спонтанные аборты, или нет.
Однако в ходе программы клинической разработки получены сведения о 10 476 случаях беременности, в том числе у 5 387 женщин, получивших Cervarix. В целом процентные доли беременных субъектов исследования, у которых зарегистрированы конкретные исходы (например, здоровые новорожденные, новорожденные с патологией, в том числе врожденной, преждевременные роды и спонтанный аборт), были одинаковыми в группах, получавших разные препараты.

Исследования, выполненные на животных, не выявили прямого или опосредованного вредного влияния на фертильность, беременность, развитие эмбриона или плода, роды или постнатальное развитие (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*).

В целях предосторожности не следует применять Cervarix во время беременности. Беременным женщинам или пациенткам, планирующим беременность, рекомендуется отложить вакцинацию или прервать ее курс до завершения беременности.

Грудное вскармливание

Влияние вакцины Cervarix на грудных детей при ее введении кормящим матерям в клинических исследованиях не оценивалось.

Вакцину Cervarix можно применять во время грудного вскармливания, только если возможная польза превышает возможные риски.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность отсутствуют.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Не проведено исследований влияния этой вакцины на способность управления транспортными средствами и механизмами. Однако некоторые действия, указанные в разделе *Побочные действия*, могут оказывать временное влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами.

Передозировка

Случаев передозировки не описано.

Доклинические данные по безопасности

Данные доклинических испытаний не выявили особых факторов опасности для человека, судя по результатам общепринятых фармакологических тестов на безопасность, острую токсичность и токсичность многократных доз, местную переносимость, фертильность, токсичность для эмбриона и плода, постнатальную токсичность (до окончания периода грудного вскармливания).

Серологические данные свидетельствуют о передаче антител к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 через молоко в периоде лактации у крыс. Однако неизвестно, выделяются ли образованные после вакцинации антитела в грудное молоко человека.

Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости этот медицинский препарат нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Содержание этого раздела изложено на веб-сайте ВОЗ в разделе «Информация ВОЗ по назначению препарата».

ХРАНЕНИЕ

Дата истечения срока годности вакцины указана на этикетке и упаковке.

Хранить в холодильнике (2 °C – 8 °C).
Не замораживать.
Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Вакцину Cervarix следует вводить как можно скорее после ее извлечения из холодильника.

Однако продемонстрирована стабильность препарата в однодозовом и многодозовом контейнерах при хранении вне холодильника до 3 дней при температуре от 8 °C до 25 °C или до 1 дня при температуре от 25 °C до 37 °C. Если вакцина не была использована до конца этого периода, она подлежит утилизации.

Многодозовый флакон

Условия хранения после первого вскрытия описаны в разделе *Способ применения.*

ФОРМА ВЫПУСКА

Однодозовая форма выпуска
0,5 мл суспензии в однодозовом флаконе (из стекла типа I), укупоренном пробкой (из бутилового каучука), по 1, 10 или 100 флаконов в упаковке.

Многодозовая форма выпуска: 2 дозы
1 мл суспензии в двухдозовом флаконе (из стекла типа I), укупоренном пробкой (из бутилового каучука), по 1, 10 или 100 флаконов в упаковке.

В продажу могут поступать не все размеры упаковок.

Монитор состояния флакона с вакциной; (см. инфографика Индикатор Контроля Вакцины представлена в конце вкладыша)

Монитор состояния флакона с вакциной (ИКВ) используется во всех партиях Cervarix поставляемых компанией ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс, и расположен либо на этикетке, либо на колпачке флакона. ИКВ представляет собой цветную точку, расположенную на этикетке рассчитанного на 1 дозу флакона (0,5 мл) или на колпачке рассчитанного на 2 дозы флакона (1 мл) с вакциной. Эта чувствительная к температуре метка позволяет оценить совокупное воздействие тепла на флакон. Она предупреждает конечного пользователя о высокой вероятности деградации вакцины (до степени, превышающей допустимую) вследствие воздействия тепла.

Интерпретация показаний ИКВ проста. Следует обратить внимание на внутренний квадрат. Его цвет постепенно меняется. Пока цвет этого квадрата светлее цвета наружного кружка, вакцину можно использовать. Если цвет внутреннего квадрата совпадает с цветом наружного кружка или темнее его, флакон следует удалить в отходы.

Совершенно необходимо обеспечить указанные выше условия хранения (особенно условия низких температур). Компания ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс не несет ответственности в случае нарушения этих инструкций по хранению вакцины Cervarix.

Для получения дополнительной информации просьба обращайтесь к производителю.

Торговые марки принадлежат группе компаний ГСК или используются группой компаний ГСК на основе лицензии.

WHO Leaflet
Version number: GDS27 / WHO Leaflet 09 / Date: 03/12/2021

©2022 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel : (32) 2 656 81 11