

WHO PRODUCT INFORMATION

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

¹Human Papillomavirus = HPV

²adjuvanted by AS04 containing:

3- <i>O</i> -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
---	--

⁴L1 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

Cervarix is a turbid white suspension.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications

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 *Special warnings and precautions for use* and *Pharmacodynamic properties* for important information on the data that support this indication.

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

Posology and method of administration

Posology

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 *Pharmacodynamic properties*).

It is recommended that subjects who receive a first dose of Cervarix complete the vaccination course with Cervarix (see section *Special warnings and precautions for use*).

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.

Method of administration

Cervarix is for intramuscular injection in the deltoid region (see also sections *Special warnings and precautions for use* and *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*).

Cervarix should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of Cervarix (see section *Special warnings and precautions for use*).

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 *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*).

Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section *Qualitative and quantitative composition*.

Special warnings and precautions for use

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 *Pharmacodynamic 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 *Pharmacodynamic 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 *Pharmacodynamic 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.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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),
- meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT),
- a combined hepatitis A (inactivated) and hepatitis B (rDNA) vaccine (HAB vaccine).

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 *Special warnings and precautions for use*.

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 section *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 *Undesirable effects* may temporarily affect the ability to drive or use machines.

Undesirable 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 ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ 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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	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 <i>Special warnings and precautions for use</i>)

*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.

Overdose

No case of overdose has been reported.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Clinical studies

Clinical efficacy in women aged 15 to 25 years

The efficacy of Cervarix was assessed in two controlled, double-blind, randomised Phase II and III clinical trials that included a total of 19,778 women aged 15 to 25 years.

1. Phase II study (study HPV-001/007)

The primary efficacy endpoint was incident infection with HPV-16 and/or HPV-18. Twelve-month persistent infection was evaluated as additional efficacy endpoint.

Prophylactic efficacy against HPV-16/18 infection in a population naïve to oncogenic HPV types

Women (N=1,113) were vaccinated in study 001 and evaluated for efficacy up to month 27. A subset of women (N=776) vaccinated in study 001 was followed in study 007 up to 6.4 years (approximately 77 months) after the first dose (mean follow-up of 5.9 years). In study 007 the efficacy of Cervarix against 12-month persistent HPV-16/18 infection was 100% (95% CI: 80.5; 100).

In study HPV-023, subjects from the Brazilian cohort (N=437) of study 001/007 were followed up to a mean of 8.9 years (standard deviation 0.4 years) after the first dose. At study completion, there were no cases of infection or histopathological lesions associated with HPV-16 or HPV-18 in the vaccine group in study HPV-023. In the placebo group, there were 4 cases of 6-month persistent infection and 1 case of 12-month persistent infection. The study was not powered to demonstrate a difference between the vaccine and the placebo group for these endpoints.

2. Phase III study (study HPV-008)

The primary efficacy endpoint was CIN2+ associated with HPV-16 and/or HPV-18 (HPV-16/18). Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) grade 2 and 3 (CIN2/3) and cervical adenocarcinoma in situ (AIS) were used in the clinical trials as surrogate markers for cervical cancer.

The secondary endpoints included 6- and 12-month persistent infection.

Persistent infection that lasts for at least 6 months has also been shown to be a relevant surrogate marker for cervical cancer in women aged 15 to 25 years.

2.1 Prophylactic efficacy against HPV-16/18 in women naïve to HPV-16 and/or HPV-18

In study HPV-008, the primary analyses of efficacy were performed on the According to Protocol cohort (ATP cohort: including women who received 3 vaccine doses and were DNA negative and seronegative at month 0 and DNA negative at month 6 for the HPV type considered in the analysis). Overall, 74% of women enrolled were naïve to both HPV-16 and HPV-18 (i.e. DNA negative and seronegative at study entry).

Two analyses of study HPV-008 have been performed: an event-triggered analysis performed once at least 36 CIN2+ cases associated with HPV-16/18 were accrued in the ATP cohort and an end-of study analysis.

Vaccine efficacy against high grade cervical lesions associated with HPV-16/18 observed in the ATP cohort at the end of study is presented in Table 1.

Table 1: Vaccine efficacy against high grade cervical lesions associated with HPV-16/18 (ATP cohort)

HPV-16/18 endpoint	ATP cohort ⁽¹⁾		
	End of study analysis ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Control (N = 7305)	% Efficacy (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94.9% (87.7;98.4)

CIN3+	2	24	91.7% (66.6;99.1)
N = number of subjects included in each group n = number of cases ⁽¹⁾ ATP: includes women who received 3 doses of vaccine, were DNA negative and seronegative at month 0 and DNA negative at month 6 to the relevant HPV type (HPV-16 or HPV-18) ⁽²⁾ including 4 cases of CIN2+ and 2 cases of CIN3+ in which another oncogenic HPV type was identified in the lesion, concomitantly with HPV-16 or HPV-18. These cases are excluded in the HPV type assignment analysis (see under Table). ⁽³⁾ mean follow-up of 40 months post dose 3			

At the event-triggered analysis the efficacy was 92.9% (96.1% CI:79.9;98.3) against CIN2+ and 80% (96.1% CI: 0.3;98.1) against CIN3+. In addition, statistically significant vaccine efficacy against CIN2+ associated with HPV-16 and HPV-18 individually was demonstrated.

At end of study analysis, there were 2 cases of VIN2+ or VaIN2+ associated with HPV-16 or HPV-18 in the vaccine group and 7 cases in the control group in the ATP cohort. The study was not powered to demonstrate a difference between the vaccine and the control group for these endpoints.

Vaccine efficacy was demonstrated against virological endpoints associated with HPV-16/18 in the ATP cohort at the end of study:

- 6 month persistent infection: 94.3% (95% CI: 92;96.1)
- 12 month persistent infection: 92.9% (95% CI: 89.4;95.4)

The efficacy results at the event-triggered analysis were 94.3% (96.1% CI: 91.5;96.3) against 6-month persistent infection and 91.4% (96.1% CI: 89.4;95.4) against 12-month persistent infection.

2.2 Efficacy against HPV-16/18 in women with evidence of HPV-16 or HPV-18 infection at study entry.

There was no evidence of protection from disease caused by the HPV types for which subjects were HPV DNA positive at study entry. However, individuals already infected (HPV DNA positive) with one of the vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from clinical disease caused by the other vaccine HPV type.

2.3 Efficacy against HPV types 16 and 18 in women with and without prior infection or disease.

The Total Vaccinated Cohort (TVC) included all subjects who received at least one dose of the vaccine, irrespective of their HPV DNA status, cytology and serostatus at baseline. This cohort included women with or without current and/or prior HPV infection.

Vaccine efficacy against high grade cervical lesions and virological endpoints (persistent infection) associated with HPV-16/18 observed in TVC at the end of study was as follows:

- CIN2+: 60.7% (95% CI: 49.6;69.5)
- CIN3+: 45.7% (95% CI: 22.9;62.2)
- 6-month persistent infection: 60.9% (95% CI: 56.6;64.8)
- 12-month persistent infection: 57.5% (95% CI: 51.7;62.8)

2.4 Overall impact of the vaccine on cervical HPV disease burden

In study HPV-008, the incidence of high grade cervical lesions was compared between the placebo and vaccine group irrespective of the HPV DNA type in the lesion. In the TVC and TVC-naïve cohorts, the vaccine efficacy was demonstrated against high-grade cervical lesions at the end of study. The TVC-naïve is a subset of the TVC that includes women with normal cytology, and who were HPV DNA negative for 14 oncogenic HPV types and seronegative for HPV-16 and HPV-18 at baseline.

Vaccine efficacy against high grade cervical lesions irrespective of the HPV DNA-type in the lesion observed at the end of study in TVC-naïve and TVC was as follows:

- CIN2+: 64.9% (95% CI: 52.7;74.2) in TVC-naïve and 33.1% (95% CI: 22.2;42.6) in TVC.
- CIN3+: 93.2% (95% CI: 78.9;98.7) in TVC-naïve and 45.6% (95% CI:28.8;58.7) in TVC.

At the end of study analysis, Cervarix reduced definitive cervical therapy procedures (includes loop electrosurgical excision procedure [LEEP], cold-knife Cone, and laser procedures) by 70.2% (95% CI: 57.8;79.3) in TVC-naïve and 33.2% (95% CI: 20.8;43.7) in TVC.

2.5 Cross-protective efficacy

The cross-protective efficacy of Cervarix against histopathological and virological endpoints (persistent infection) has been evaluated in study HPV-008 for 12 non-vaccine oncogenic HPV types. The study was not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types. HPV-31, 33 and 45 showed consistent cross-protection for 6-month persistent infection and CIN2+ endpoints in all study cohorts.

Clinical efficacy in women aged 26 years and older

The efficacy of Cervarix was assessed in a double-blind, randomised Phase III clinical trial (HPV-015) that included a total of 5,778 women aged 26-72 years (median: 37.0 years). The study was conducted in North America, Latin America, Asia Pacific and Europe. Final analysis was performed at study conclusion, 7 years after 1st vaccination.

The primary endpoint was a combination of a virological and a histopathological endpoint: HPV-16/18 related 6-month persistent infection and/or CIN1+. The primary analyses of efficacy were performed on the ATP cohort for efficacy and the TVC which included a subset of up to 15% of women with a history of HPV-associated infection or disease (defined as two or more abnormal smears in sequence, abnormal colposcopy, or biopsy or treatment of the cervix after abnormal smear or colposcopy findings). Inclusion of this subset allowed assessment of prophylactic efficacy in a population that is thought to reflect a real-world setting, as adult women are the age group generally targeted for cervical screening.

Vaccine efficacy at study conclusion is summarised in the following table.

There is no evidence whether prevention of persistent infection that lasts for at least 6 months is a relevant surrogate marker for cervical cancer prevention in women aged 26 years and above.

Table 2: Vaccine efficacy at study conclusion in study HPV-015

Endpoint	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix n/N	Control n/N	% Efficacy (96.2% CI)	Cervarix n/N	Control n/N	% Efficacy (96.2% CI)
HPV-16/18						
6M PI and/or CIN1+	7/1852	71/1818	90.5% (78.6; 96.5)	93/2768	209/2778	56.8% (43.8; 67.0)
6M PI	6/1815	67/1786	91.4% (79.4; 97.1)	74/2762	180/2775	60% (46.4; 70.4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83.7% (<0; 99.7)	33/2733	51/2735	35.8% (<0; 61.0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93.8% (79.9; 98.9)	38/2727	114/2732	67.3% (51.4; 78.5)
6M PI in subjects seropositive at baseline only	3/851	13/837	78% (15.0; 96.4)	42/1211	65/1192	38.7% (6.3; 60.4)
Cross protective efficacy						
HPV-31 6M PI	10/2073	29/2090	65.8% (24.9; 85.8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52.5)

HPV-45 6M PI	9/2106	30/2088	70.7% (34.2; 88.4)	22/2762	60/2775	63.9% (38.6; 79.6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78.4% (39.1; 94.1)	34/2727	55/2732	38.7% (2.0; 62.3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78.7% (40.1; 94.1)	13/2727	38/2732	66.1% (32.7; 84.1)

N = number of subjects in each group
n = number of subjects reporting at least one event in each group
6M PI = 6-month persistent infection
CI = Confidence Interval
ASC-US = Atypical Cells of Undetermined Significance (abnormal cytology)
⁽¹⁾ 3 doses of vaccine, DNA negative and seronegative at month 0 (unless specified) and DNA negative at month 6 for the relevant HPV type (HPV-16 and/or HPV-18)
⁽²⁾ at least one dose of vaccine, irrespective of HPV DNA and serostatus (unless specified) at month 0.
Includes 15% of subjects with previous history of HPV disease/infection

Efficacy against \geq ASC-US (abnormal cytology) associated with oncogenic non-vaccine types was 37.2% (96.2% CI [21.3; 50.1]) (ATP).

Efficacy against CIN1+ irrespective of the HPV type detected in the lesion was 22.9% (96.2% CI [4.8; 37.7]) (TVC).

There was no evidence of protection from disease caused by HPV in subjects aged 25 years and above who were DNA positive and/ or with abnormal cytology at study entry.

Immunogenicity

The immunogenicity induced by three doses of Cervarix has been evaluated in 5,465 female subjects from 9 to 55 years of age and over 800 male subjects aged 10 to 18 years.

In clinical trials, more than 99% of initially seronegative subjects had seroconverted to both HPV types 16 and 18 one month after the third dose. Vaccine-induced IgG Geometric Mean Titres (GMT) were well above titres observed in women previously infected but who cleared HPV infection (natural infection). Initially seropositive and seronegative subjects reached similar titres after vaccination.

In a study which included women from 15 to 25 years of age at the time of vaccination, the persistence of the immune response against HPV-16 and HPV-18 was demonstrated up to 113 months after administration of the first vaccine dose.

In a pooled analysis (HPV-029,-30 & -48), 99.7% and 100% of females aged 9 years seroconverted to HPV types 16 and 18, respectively after the third dose (at month 7) with GMTs at least 1.4-fold and 2.4-fold higher as compared to females aged 10-14 years and 15 to 25 years, respectively.

In two clinical trials (HPV-012 & -013) performed in girls aged 10 to 14 years, all subjects seroconverted to both HPV types 16 and 18 after the third dose (at month 7) with GMTs at least 2-fold higher as compared to women aged 15 to 25 years.

In clinical trials (HPV-070 and HPV-048) performed in girls aged 9 to 14 years receiving a 2-dose schedule (0, 6 months or 0, 12 months) and young women aged 15-25 years receiving Cervarix according to the standard 0, 1,6 months schedule, all subjects seroconverted to both HPV types 16 and 18 one month after the second dose. The immune response after 2 doses in females aged 9 to 14 years was non-inferior to the response after 3 doses in women aged 15 to 25 years.

On the basis of these immunogenicity data, the efficacy of Cervarix is inferred from 9 to 14 years of age.

In another clinical trial (study HPV-014) performed in women aged 15 to 55 years, all subjects seroconverted to both HPV types 16 and 18 after the third dose (at month 7). The GMTs were,

however, lower in women above 25 years. 470 subjects (142 aged 15-25 years, 172 aged 26-45 years and 156 aged 46-55 years) who completed study HPV-014 and received the 3 dose schedule were followed-up for up to 10 years in the extension study HPV-060. Ten years after administration of the first dose, 100% of subjects in the 15-25 years group, 99.2% in the 26-45 years group and 96.3% in the 46-55 years group were still seropositive for HPV-16, and 99.2%, 93.7% and 83.8% for HPV-18, respectively. In all age groups, GMTs remained at least 5- to 32-fold for HPV-16 and 3- to 14-fold for HPV-18 above those elicited in women who cleared a natural infection for both antigens.

The administration of a challenge dose of Cervarix after a mean of 6.8 years following the first vaccination elicited an anamnestic immune response to HPV-16 and HPV-18 at day 7. One month after the challenge dose, GMTs exceeded those observed one month after the primary vaccination course.

Duration of the immune response in women aged 26 years and older

In the Phase III study (HPV-015) in women 26 years and older all subjects seroconverted one month after the third dose. At the 84-month time point, i.e. 78 months after completion of the full vaccination course, 99.3% and 95.9% of initially seronegative women remained seropositive for anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies, respectively. All initially seropositive women remained seropositive for both anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies. Antibody titers peaked at month 7 then gradually declined up to month 18 and stabilized to reach a plateau up to month 84.

Immunogenicity in males aged 10 to 18 years

Immunogenicity in males was assessed in 2 clinical trials HPV-011 (N=173) and HPV-040 (N=556). The data showed comparable immunogenicity in males and females. In study HPV-011, all subjects seroconverted to both HPV-16 and 18 and GMT levels were non inferior to those observed in females aged 15 to 25 years in study HPV-012.

Bridging of clinical efficacy against anal lesions and cancers

No efficacy study against anal premalignant lesions has been conducted with Cervarix. However, studies conducted in girls aged 9 to 14 years (study HPV-071) and in women aged 18 to 45 years (study HPV-010) have consistently shown a higher immune response with Cervarix than with the comparator for which efficacy data against anal premalignant lesions are conclusive and have shown protection.

Immunogenicity in HIV infected women

Two clinical studies assessed safety and immunogenicity of Cervarix:

1. In study HPV-020, conducted in South Africa, 22 HIV uninfected and 42 HIV infected subjects (WHO clinical stage 1; ATP cohort for immunogenicity) received Cervarix.
2. Study HPV-019, a comparative study of Cervarix and quadrivalent HPV vaccine was conducted in 289 (ATP cohort = 157) HIV uninfected and 257 (ATP cohort = 166) HIV infected female subjects aged 15-25 years in Brazil, Estonia, India and Thailand.

At study entry, HIV infected subjects in both studies had to: be asymptomatic regardless of their prior clinical stage; have undetectable viral load (i.e., viral load < 400 copies/ml) for at least six months if on antiretroviral therapy (ART) (HPV-020) or highly active antiretroviral therapy (HAART) for at least one year (HPV-019); not be diagnosed with active tuberculosis (TB) or on TB therapy; in HPV-019 only - have a CD4 cell count > 350 cells/mm³.

In both studies, seroconversion at Month 7 in HIV infected subjects receiving Cervarix was 100% for both antigens in the ATP cohort. In HPV-019, seropositivity at month 24 after Cervarix vaccination was 100% for HPV-16 antibodies and >96% for HPV-18 antibodies with a Geometric Mean Concentration (GMC) level more than 12 times higher than the response to natural HPV infection. In both studies, the antibody GMCs in HIV infected subjects appeared lower than in the HIV negative subjects (non overlapping 95% confidence interval). In HPV-019, superiority of immune responses

(neutralizing antibodies GMT ratios) to both HPV-16 and HPV-18 antigens was demonstrated with Cervarix compared to quadrivalent HPV vaccine, at month 7 in HIV infected subjects. The clinical relevance of these observations is unknown. No clinical efficacy data exist about protection against persistent infection or precancerous lesions among HIV infected women.

The observed reactogenicity and safety profile of Cervarix in HIV infected women was in line with the known safety profile in healthy subjects (see section *Undesirable effects*).

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.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities

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

Shelf life

The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

Special precautions for storage

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 *Special precautions for disposal and other handling*.

Nature and contents of container

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.

Special precautions for disposal and other handling

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.

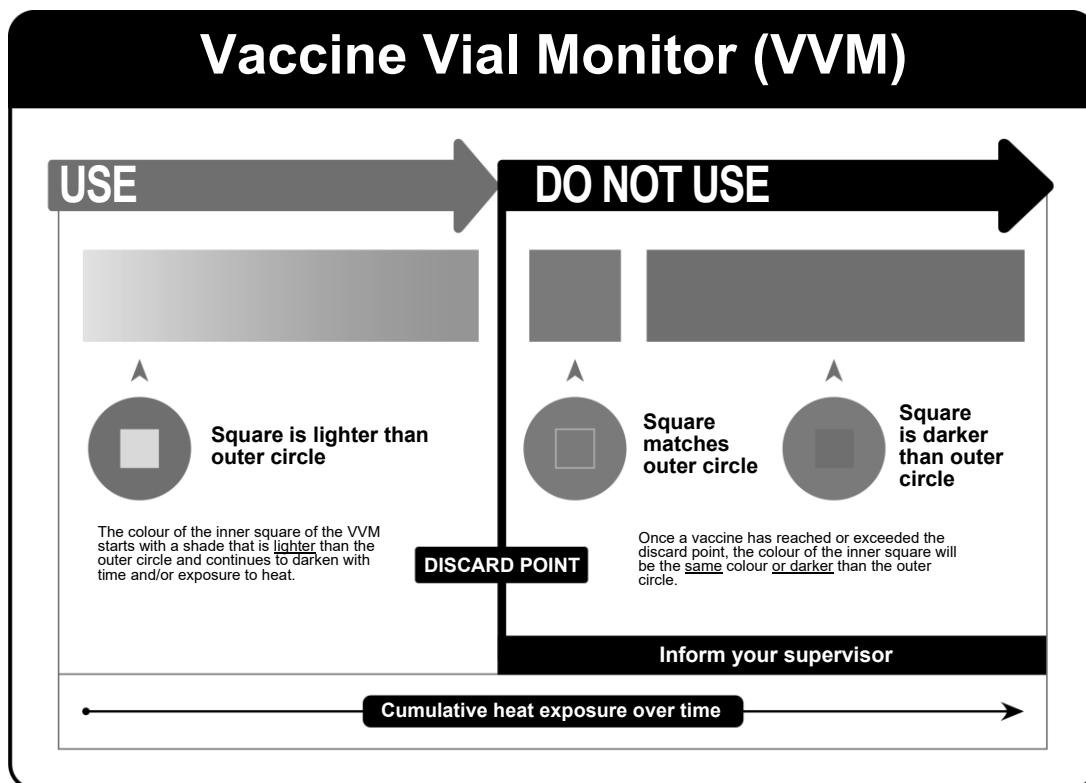
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

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 glass 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.

<p>WHO Product Information Version number: GDS27 / WHO PI 09 / Date: 03/12/2021 ©2022 GSK group of companies or its licensor</p>
<p>Manufacturer: <i>GlaxoSmithKline Biologicals s.a.</i> Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium. Tel : (32) 2 656 81 11</p>

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT OMS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) ³	50 microgrammes
--	-----------------

³adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 milligrammes Al³⁺ au total

⁴Protéine 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

Cervarix est une suspension trouble blanche.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

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 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacodynamiques* pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

Posologie et mode d'administration

Posologie

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 5^{ème} 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 pharmacodynamiques*).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Population pédiatrique (enfants < 9 ans)

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

Mode d'administration

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction*).

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 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents (voir rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction*).

Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition qualitative et quantitative*.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 pharmacodynamiques*). 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 pharmacodynamiques* « 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 pharmacodynamiques*), 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.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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 méningococcique des groupes A, C, W-135, Y conjugué à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT),

- un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (vaccin HAB).
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 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*.

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 indésirables* peuvent affecter temporairement la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

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 masculin 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 ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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 <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>)

*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.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Études cliniques

Efficacité clinique chez les femmes âgées de 15 à 25 ans

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans deux études cliniques de phases II et III randomisées, contrôlées, en double aveugle, qui ont inclus un total de 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans.

1. Étude de phase II (étude HPV-001/007)

Le critère principal d'efficacité était l'infection incidente par HPV-16 et/ou HPV-18. L'infection persistante à 12 mois a été évaluée en tant que critère supplémentaire d'efficacité.

Efficacité prophylactique contre l'infection par HPV-16/18 dans une population n'ayant pas été exposée à des types de HPV oncogènes

Dans l'étude 001, des femmes (N = 1 113) ont été vaccinées et l'efficacité a été évaluée jusqu'au mois 27. Un sous-ensemble de femmes (N = 776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi dans l'étude 007 pendant une durée allant jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après l'administration de la première dose (durée moyenne de suivi : 5,9 ans). Dans l'étude 007, l'efficacité de Cervarix contre l'infection par HPV-16/18 persistante à 12 mois a été de 100 % (IC à 95 % : 80,5 ; 100).

Dans l'étude HPV-023, les sujets de la cohorte brésilienne (N = 437) de l'étude 001/007 ont été suivis pendant une durée moyenne de 8,9 ans (écart type de 0,4 an) après la première dose. À la fin de l'étude, aucun cas d'infection ou de lésion histopathologique associée au HPV-16 ou HPV-18 n'a été observé dans le groupe de l'étude HPV-023 ayant reçu le vaccin. Dans le groupe placebo, il y a eu 4 cas d'infection persistante à 6 mois et 1 cas d'infection persistante à 12 mois. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer une différence pour ces critères entre les groupes ayant reçu le vaccin et celui ayant reçu le placebo.

2. Étude de phase III (étude HPV-008)

Le critère principal d'efficacité était les CIN2+ associées au HPV-16 et/ou HPV-18 (HPV-16/18). Dans les études cliniques, les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) de grades 2 et 3 (CIN2/3) et l'adénocarcinome in situ (AIS) ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus l'infection persistante à 6 et à 12 mois.

Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

2.1 Efficacité prophylactique vis-à-vis des HPV-16 et 18 chez les femmes non infectées par HPV-16 et/ou HPV-18

Dans l'étude HPV-008, les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la cohorte « According to Protocol » (selon protocole) (cohorte ATP : incluant les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif ainsi qu'une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6).

Globalement, 74 % des femmes incluses étaient naïves à la fois vis-à-vis du HPV-16 et HPV-18 (c'est-à-dire ADN négatives et séronégatives à l'inclusion).

Deux analyses de l'étude HPV-008 ont été réalisées : la première analyse, prédéfinie dans le protocole comme l'analyse primaire de l'étude a été faite lorsque 36 cas de CIN2+ associés au HPV-16/18 ont été confirmés dans la cohorte ATP et une seconde analyse réalisée en prenant en compte l'ensemble des données de fin d'étude.

L'efficacité du vaccin contre les lésions de haut grade du col de l'utérus associées aux HPV-16/18 observée à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Efficacité du vaccin contre les lésions de haut grade du col de l'utérus associées aux HPV-16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Contrôle (N = 7 305)	Efficacité % (IC à 95 %)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6 ; 99,1)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas

⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV-16 ou HPV-18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.

⁽²⁾ incluant 4 cas de CIN2+ et 2 cas de CIN3+ dans lesquels un autre type d'HPV oncogène a été identifié dans la lésion en même temps que le HPV-16 ou 18. Ces cas sont exclus dans l'analyse d'attribution des types d'HPV (voir sous le tableau).

⁽³⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3

Dans l'analyse primaire, l'efficacité était de 92,9 % (IC à 96,1% : 79,9 ; 98,3) contre les CIN2+ et 80 % (IC à 96,1 % : 0,3 ; 98,1) contre les CIN3+. De plus, une efficacité du vaccin statistiquement significative a été démontrée contre les CIN2+ qu'elles soient associées au HPV-16 ou au HPV-18.

Dans l'analyse de fin d'étude, il a été observé deux cas de VIN2+ (néoplasies intraépithéliales vulvaires) ou de VaIN2+ (néoplasies intraépithéliales vaginales) associées au HPV de type 16 ou 18 dans le groupe de sujets vaccinés et 7 cas dans le groupe de contrôle de la cohorte ATP. L'étude n'avait pas une puissance suffisante pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe de contrôle pour ces critères.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV-16/18 dans la cohorte ATP a été démontrée à la fin de l'étude :

- Infection persistante à 6 mois : 94,3 % (IC à 95 % : 92 ; 96,1)
- Infection persistante à 12 mois : 92,9 % (IC à 95 % : 89,4 ; 95,4)

Les résultats d'efficacité dans l'analyse primaire étaient de 94,3 % (IC à 96,1 % : 91,5 ; 96,3) contre l'infection persistante à 6 mois et de 91,4 % (IC à 96,1 % : 89,4 ; 95,4) contre l'infection persistante à 12 mois.

2.2 Efficacité vis-à-vis du HPV-16/18 chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV-16 ou HPV-18 à l'inclusion dans l'étude.

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient ADN HPV positifs à l'inclusion dans l'étude. Cependant, les sujets qui étaient déjà infectés (test ADN HPV positif) avant la vaccination par l'un des types d'HPV du vaccin ont été protégés des manifestations cliniques dues à l'autre type d'HPV du vaccin.

2.3 Efficacité vis-à-vis des HPV-16 et 18 chez les femmes avec et sans infection ou maladie antérieure.

La population totale vaccinée (TVC : Total Vaccinated Cohort) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade et des critères virologiques (infection persistante) associés aux HPV-16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude a été comme suit :

- CIN2+ : 60,7% (IC à 95 % : 49,6 ; 69,5)
- CIN3+ : 45,7% (IC à 95 % : 22,9 ; 62,2)
- Infection persistante 6 mois : 60,9 % (IC à 95 % : 56,6 ; 64,8)
- Infection persistante 12 mois : 57,5 % (IC à 95 % : 51,7 ; 62,8)

2.4 Impact global du vaccin sur le fardeau des maladies du col de l'utérus dues aux HPV

Dans l'étude HPV-008, l'incidence des lésions cervicales de haut grade a été comparée entre le groupe placebo et le groupe vaccin quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion. L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade à la fin de l'étude dans les populations TVC et TVC-naïve.

La population TVC-naïve est un sous-groupe de la population TVC ; elle inclut les femmes qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatives pour les HPV-16 et 18.

Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion observée, à la fin de l'étude, dans les populations TVC-naïve et TVC a été comme suit :

- CIN2+ : 64,9 % (IC à 95 % : 52,7 ; 74,2) dans TVC-naïve et 33,1 % (IC à 95 % : 22,2 ; 42,6) dans TVC.
- CIN3+ : 93,2 % (IC à 95 % : 78,9 ; 98,7) dans TVC-naïve et 45,6 % (IC à 95 % : 28,8 ; 58,7) dans TVC.

Dans l'analyse de fin d'étude, Cervarix a réduit les procédures d'excision cervicale (incluant les conisations à l'anse diathermique ou au bistouri et les procédures au laser) de 70,2 % (IC à 95 % : 57,8 ; 79,3) dans la population TVC-naïve et de 33,2 % (IC à 95 % : 20,8 ; 43,7) dans la population TVC.

2.5 Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Cervarix en termes de protection croisée vis-à-vis des critères histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée dans l'étude HPV-008 pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux. L'étude n'était pas assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

Une protection croisée a été démontrée vis-à-vis des critères : infection persistante à 6 mois et CIN2+ dans toutes les cohortes de l'étude pour les HPV-31, 33 et 45.

Efficacité clinique chez les femmes âgées de 26 ans et plus

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle (HPV-015) ayant inclus au total 5 778 femmes âgées de 26 à 72 ans (médiane : 37,0 ans).

L'étude a été menée en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Asie-Pacifique et en Europe. L'analyse finale a été effectuée à la fin de l'étude, 7 ans après la première vaccination. Le critère d'évaluation principal était une combinaison d'un critère d'évaluation virologique et d'un critère histopathologique : infection persistante à 6 mois associée aux HPV-16/18 et/ou néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1+).

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et la population TVC qui comprenait un sous-groupe composé de 15 % maximum de femmes ayant des antécédents d'infection ou de maladie associée à un HPV (définie comme la présence d'au moins deux frottis anormaux consécutifs, une coloscopie anormale ou une biopsie ou un traitement du col de l'utérus après des résultats de frottis ou de coloscopie anormaux). L'inclusion de ce sous-groupe a permis une évaluation de l'efficacité prophylactique dans une population considérée comme reflétant le contexte réel car les femmes adultes constituent la tranche d'âge généralement ciblée par le dépistage du cancer du col de l'utérus.

L'efficacité du vaccin à la fin de l'étude est présentée dans le tableau ci-dessous.

Il n'existe pas de preuve que la prévention d'une infection persistante qui dure au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent pour la prévention du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de 26 ans et plus.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin à la fin de l'étude HPV-015

Critère	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 96,2 %)	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 96,2 %)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
IP 6M et/ou CIN1+	7/1 852	71/1 818	90,5 % (78,6 ; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8 % (43,8 ; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1 786	91,4 % (79,4 ; 97,1)	74/2 762	180/2 775	60 % (46,4 ; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1 818	83,7 % (< 0 ; 99,7)	33/2733	51/2 735	35,8 % (< 0 ; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1 818	93,8 % (79,9 ; 98,9)	38/2 727	114/2 732	67,3 % (51,4 ; 78,5)
IP 6M chez des sujets séropositifs à l'inclusion uniquement	3/851	13/837	78 % (15,0 ; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7 % (6,3 ; 60,4)
Efficacité due à une protection croisée						
HPV-31 IP 6M	10/2073	29/2 090	65,8 % (24,9 ; 85,8)	51/2 762	71/2 775	29 % (< 0 ; 5,5)
HPV-45 IP 6M	9/2 106	30/2 088	70,7 % (34,2 ; 88,4)	22/2 762	60/2 775	63,9 % (38,6 ; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2 117	23/2 127	78,4 % (39,1 ; 94,1)	34/2 727	55/2 732	38,7 % (2,0 ; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2 150	23/2 125	78,7 % (40,1 ; 94,1)	13/2 727	38/2 732	66,1 % (32,7 ; 84,1)
N = nombre de sujets dans chaque groupe n = nombre de sujets ayant rapporté au moins un événement dans chaque groupe IP 6M = infection persistante à 6 mois IC = intervalle de confiance ASC-US = Atypical Cells of Undetermined Significance [cellules atypiques de signification indéterminée] (cytologie anormale) ⁽¹⁾ 3 doses de vaccins, test ADN négatif et séronégativité le mois 0 (sauf indication contraire) et test ADN négatif le mois 6 pour le type de HPV concerné (HPV-16 et/ou HPV-18). ⁽²⁾ Au moins une dose de vaccin, quels que soient le statut ADN HPV et le statut sérologique (sauf indication contraire) le mois 0. Inclut 15 % de sujets ayant des antécédents d'infection/maladie due au HPV						

L'efficacité contre \geq ASC-US (cytologie anormale) associée à des types non-vaccinaux oncogènes était de 37,2 % (IC à 96,2 % [21,3 ; 50,1]) (ATP).

L'efficacité contre CIN1+ quel que soit le type de HPV détecté dans la lésion était de 22,9 % (IC à 96,2 % [4,8 ; 37,7]) (TVC).

Il n'y avait aucune preuve de protection contre une maladie due au HPV chez des sujets âgés de 25 ans et plus qui étaient ADN-positifs et/ou avaient une cytologie anormale à l'inclusion.

Immunogénicité

L'immunogénicité induite par 3 doses de Cervarix a été évaluée chez 5 465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans et plus de 800 sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans.

Dans les études cliniques, plus de 99 % des sujets initialement séronégatifs ont eu une séroconversion après la troisième dose pour les HPV à la fois de types 16 et 18. La moyenne géométrique des titres (MGT) en IgG induites par le vaccin était largement au-dessus des titres observés chez les femmes qui avaient été précédemment infectées mais qui avaient éliminé l'infection (infection naturelle). Les sujets initialement séropositifs et séronégatifs ont atteint des taux similaires après vaccination.

Dans une étude qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination, la persistance de la réponse immunitaire contre les HPV-16 et les HPV-18 a été démontrée jusqu'à 113 mois après l'administration de la première dose de vaccin.

Dans une analyse combinée (études HPV-029,-30 et -48), une séroconversion pour les types 16 et 18 du HPV a été observée chez respectivement 99,7 % et 100 % des fillettes âgées de 9 ans après la troisième dose (au mois 7), avec des MGT au moins 1,4 et 2,4 fois plus élevées que chez les fillettes et jeunes femmes âgées de 10 à 14 ans et de 15 à 25 ans respectivement.

Dans deux études cliniques (HPV-012 et -013) menées chez des fillettes âgées de 10 à 14 ans, une séroconversion pour les deux types 16 et 18 du HPV a été observée chez tous les sujets après la troisième dose (au mois 7), avec des MGT au moins deux fois plus élevées que chez les jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans les études cliniques (HPV-070 et HPV-048) menées chez des fillettes âgées de 9 à 14 ans recevant le schéma de vaccination en deux doses (0, 6 mois ou 0, 12 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix selon le schéma standard 0, 1, 6 mois, une séroconversion pour les deux types 16 et 18 du HPV a été observée chez tous les sujets un mois après la deuxième dose. La réponse immunitaire après deux doses chez les fillettes âgées de 9 à 14 ans a été non-inférieure à celle observée après trois doses chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

Sur la base de ces données d'immunogénicité, il est déduit que Cervarix est efficace dans la tranche d'âge de 9 à 14 ans.

Dans une autre étude clinique (étude HPV-014) réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets pour les 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). 470 sujets (142 âgés de 15 à 25 ans, 172 âgés de 26 à 45 ans et 156 âgés de 46 à 55 ans) ayant participé à l'étude HPV-014 et ayant reçu le schéma vaccinal à 3 doses ont été suivis pendant au maximum 10 ans dans l'étude d'extension HPV-060. Dix ans après l'administration de la première dose, 100 % des sujets dans le groupe 15 à 25 ans, 99,2 % dans le groupe 26 à 45 ans et 96,3 % dans le groupe 46 à 55 ans étaient toujours séropositifs pour le HPV-16, et 99,2 %, 93,7 % et 83,8 % pour le HPV-18, respectivement. Dans tous les groupes d'âge, les MGT pour les deux antigènes sont restées au moins 5 à 32 fois supérieures pour l'HPV-16 et 3 à 14 fois supérieures pour l'HPV-18 à celles induites chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle. .

L'administration d'une dose additionnelle de Cervarix après une moyenne de 6,8 ans suite à la première vaccination a induit une réponse immunitaire anamnésique contre le HPV-16 et le HPV-18

le jour 7. Un mois après cette dose additionnelle, les MGT dépassaient celles observées un mois après la primovaccination.

Durée de la réponse immunitaire chez les femmes âgées de 26 ans et plus

Dans l'étude de phase III (HPV-015) menée chez des femmes âgées de 26 ans et plus, une séroconversion a été observée chez toutes les femmes un mois après la troisième dose. Au moment de l'évaluation du mois 84, c'est-à-dire 78 mois après la fin du schéma de vaccination complet, 99,3 % et 95,9 % respectivement des femmes qui étaient initialement séronégatives étaient toujours séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18. Toutes les femmes qui étaient initialement séropositives sont restées séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18. Les titres d'anticorps ont atteint leur maximum le mois 7 puis ont diminué progressivement jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 84.

Immunogénicité chez les sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans

L'immunogénicité chez les hommes a été évaluée au cours de 2 études cliniques HPV-011 (N = 173) et HPV-040 (N = 556). Les données ont montré une immunogénicité comparable chez l'homme et chez la femme. Dans l'étude HPV-011, tous les sujets ont séroconverti à HPV 16 et 18 et les MGT étaient non inférieurs à ceux observés dans l'étude HPV-012 chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

Extrapolation des données d'efficacité clinique sur les lésions précancéreuses et cancers de l'anus

Aucune étude d'efficacité sur les lésions précancéreuses anales n'a été menée avec Cervarix. Cependant, des études menées chez les filles âgées de 9 à 14 ans (étude HPV-071) et chez les femmes âgées de 18 à 45 ans (étude HPV-010) ont montré, de manière constante, une réponse immunitaire supérieure avec Cervarix versus le comparateur pour lequel les données d'efficacité sur les lésions précancéreuses anales ont été concluantes et ont montré une protection.

Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH

Deux études cliniques ont évalué la tolérance et l'immunogénicité de Cervarix :

1. Dans l'étude HPV-020 menée en Afrique du Sud, 22 femmes non infectées par le VIH et 42 femmes infectées (stade clinique 1 de l'OMS ; cohorte ATP pour l'immunogénicité) ont reçu Cervarix.
2. L'étude HPV-019, une étude de comparaison du Cervarix et d'un vaccin anti-HPV quadrivalent a été menée chez 289 (cohorte ATP = 157) femmes non infectées par le VIH et 257 (cohorte ATP = 166) femmes infectées par le VIH, âgées de 15 à 25 ans, au Brésil, en Estonie, en Inde et en Thaïlande.

À l'entrée dans l'étude, les femmes infectées par le VIH dans les deux études devaient : être asymptomatiques quel que soit leur stade précédent ; avoir une charge virale indétectable (c.-à-d., charge virale < 400 copies/ml) pendant au moins six mois si elles étaient sous traitement antirétroviral (ART) (HPV-020) ou pendant au moins un an si elles étaient sous traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) (HPV-019) ; ne pas avoir un diagnostic de tuberculose (TB) active ou être sous traitement antituberculeux ; pour l'HPV-019 uniquement, avoir un taux de cellules CD4 > 350 cellules/mm³.

Dans les deux études, la séroconversion au mois 7 chez les sujets infectés par le VIH recevant Cervarix était de 100 % pour les deux antigènes dans la cohorte ATP. Pour l'HPV-019, la séropositivité au mois 24 après une vaccination par Cervarix était de 100 % pour les anticorps anti-HPV-16 et > 96 % pour les anticorps anti-HPV-18 avec une moyenne géométrique des concentrations (MGC) plus de 12 fois supérieure à la réponse à une infection naturelle par un HPV.

Dans les deux études, la MGC des anticorps chez les sujets infectés par le VIH semblait être plus faible que chez les sujets VIH-négatifs (intervalle de confiance à 95 % non chevauchant). Pour l'HPV-019, la supériorité des réponses immunitaires (rapports des GMT des anticorps neutralisants) aux deux antigènes HPV-16 et HPV-18 a été démontrée avec Cervarix par rapport à un vaccin anti-HPV quadrivalent, le mois 7 chez les sujets infectés par le VIH. La pertinence clinique de ces observations

n'est pas connue. Il n'existe pas de données d'efficacité clinique concernant la protection contre les infections persistantes ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH.

La réactogénicité et le profil de tolérance du Cervarix chez les femmes infectées par le VIH étaient conformes au profil de tolérance connu chez les sujets sains (voir rubrique *Effets indésirables*).

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, tolérance locale, fertilité, toxicité embryonnaire, foétale 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.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

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

Durée de conservation

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

Précautions particulières de conservation

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*.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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.

Précautions particulières de manipulation et d'élimination

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.

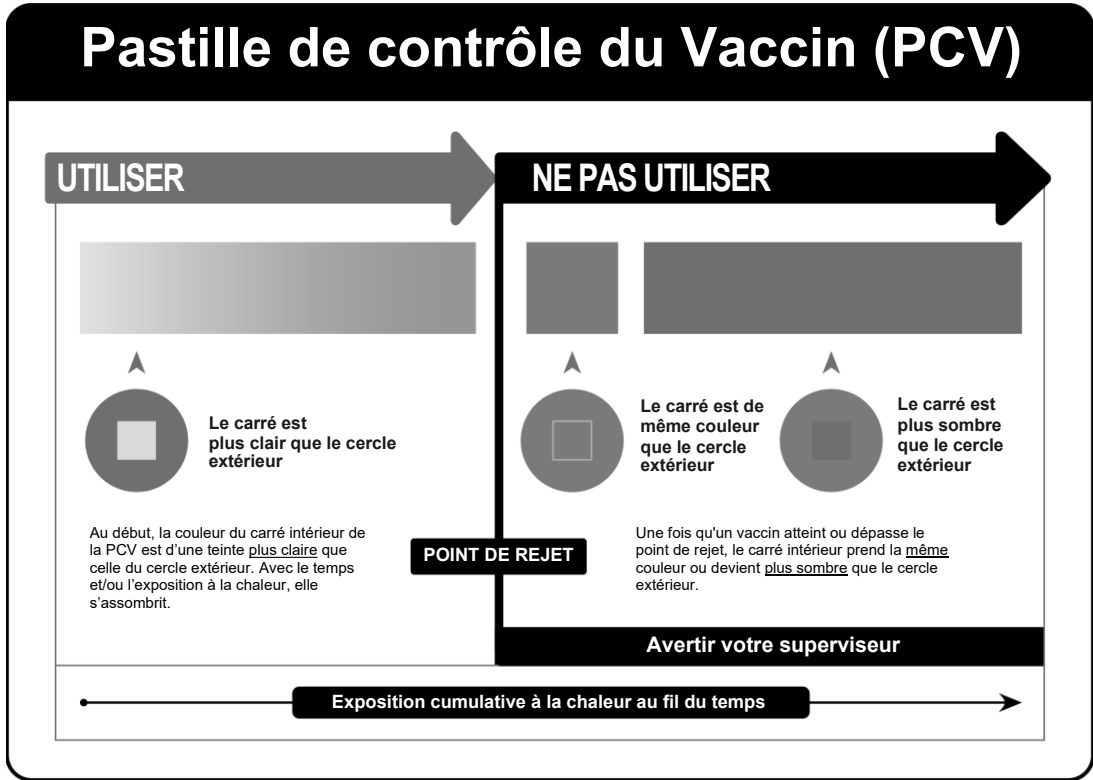
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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.

<p>WHO Product Information Version number: GDS27 / WHO PI 09 / Date: 03/12/2021 ©2022 GSK group of companies or its licensor</p>
<p>Manufacturer: <i>GlaxoSmithKline Biologicals s.a.</i> Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium. Tel : (32) 2 656 81 11</p>

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO DE LA OMS

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix, suspensión inyectable

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

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

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

³adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)₃) en total 0,5 miligramos de Al³⁺

⁴La 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

Cervarix es una suspensión blanca turbia.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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

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

Posología y forma de administración

Posología

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 farmacodinámicas*).

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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 datos limitados de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad.

Forma de administración

Cervarix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también las secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Cervarix no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica bajo ninguna circunstancia. No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de Cervarix (ver la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Si Cervarix debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deberán administrarse en sitios de inyección diferentes (ver la sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes enumerados en la sección *Composición cualitativa y cuantitativa*.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 este 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 desmayos.

Se debe posponer la administración de Cervarix en sujetos 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 por vía intramuscular, Cervarix debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación, ya que en estos sujetos 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 de VPH oncogénico relacionados (ver la sección *Propiedades farmacodinámicas*). 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 la sección *Propiedades farmacodinámicas* “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 la(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 la sección *Propiedades farmacodinámicas*), no hay datos sobre el uso de Cervarix en sujetos con una alteración de la respuesta inmunitaria, tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en estos individuos.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 antimeningocócica conjugada con toxoide tetánico contra los serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT),

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

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 estudios 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

Ver la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios 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, incluido el aborto espontáneo.

Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos, incluidos 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, el desarrollo embrional/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver la 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 o utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección *Reacciones adversas* pueden afectar temporalmente la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios 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 estas pacientes durante todo el periodo del estudio. En un subconjunto 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 sujetos masculinos de entre 10 y 18 años, 2.617 sujetos recibieron Cervarix y fueron objeto de 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 todas 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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 (ver la sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)

*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 en 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.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Estudios clínicos

Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años

La eficacia de Cervarix fue evaluada en dos ensayos clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados de Fase II y III que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad.

1. Ensayo clínico fase II (estudio HPV-001/007)

El criterio de valoración primario de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18. Como criterio de valoración adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración.

Eficacia profiláctica contra la infección por el VPH-16/18 en una población naïve, que no había recibido tratamiento previo para los tipos de VPH oncogénico

Las mujeres (N=1.113) se vacunaron en el estudio 001, y se evaluó la eficacia del tratamiento hasta el mes 27. En el estudio 007, se realizó el seguimiento de un subconjunto de mujeres (N=776) vacunadas en el estudio 001 durante un máximo de 6,4 años (aproximadamente 77 meses), después de haber recibido la primera dosis (media del seguimiento de 5,9 años). En el estudio 007, la eficacia de Cervarix contra la infección persistente por el VPH-16/18 durante 12 meses fue del 100% (IC del 95%; 80,5; 100).

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasilera (N=437) del estudio 001/007 hasta una media de edad de 8,9 años (desviación estándar de 0,4 años) después de la primera dosis. Al finalizar el estudio, no había casos de infección ni de lesiones histopatológicas asociadas al VPH-16 o al VPH-18 en el grupo vacunal del estudio HPV-023. En el grupo que recibió placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso de infección persistente a 12 meses. El estudio no contó con la potencia suficiente para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo del placebo con respecto a estos criterios de valoración.

2. Estudio clínico fase III (estudio HPV-008)

El criterio de valoración primario de eficacia fue CIN2+ asociada a VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18). La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 y 3 (CIN2/3) y el adenocarcinoma cervical in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para el cáncer de cérvix. Los criterios de valoración secundarios incluían infección persistente a 6 y 12 meses.

La infección persistente con una duración de al menos 6 meses también se ha demostrado que es un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix en mujeres de 15 a 25 años.

2.1 Eficacia profiláctica frente a VPH-16/18 en mujeres naïve a VPH-16 y/o VPH-18

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte por protocolo (cohorte PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de vacuna y fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado en el análisis). En total, el 74% de las mujeres reclutadas eran naïve tanto para VPH-16 como para VPH-18 (es decir, ADN negativas y seronegativas al comienzo del estudio).

En el estudio HPV-008 se han realizado dos análisis: un análisis por acumulación de eventos, realizado en el momento en el que se alcanzaron al menos 36 casos CIN2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte PP y un análisis al final del estudio.

En la Tabla 1, se presenta la eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con el VPH-16/18 observada en la cohorte PP al final del estudio.

Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte PP).

Criterio de valoración VPH-16/18	Cohorte PP ⁽¹⁾		
	Análisis al final del estudio ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% de eficacia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
(1) PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18)
(2) incluye 4 casos de CIN2+ y 2 casos de CIN3+ en los que se identificó otro tipo de VPH oncogénico en la lesión, concomitantemente con VPH-16 o VPH-18. Estos casos están excluidos en el análisis de asignación de tipo de VPH (ver Tabla más abajo).
(3) seguimiento medio de 40 meses después de la dosis 3

En el análisis por acumulación de eventos, la eficacia fue del 92,9% (IC 96,1%: 79,9; 98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC 96,1%: 0,3; 98,1) frente a CIN3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a CIN2+ asociada con VPH-16 y VPH-18 que alcanzó significación estadística de forma individual para cada tipo.

En el análisis de fin del estudio, hubo 2 casos de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN2+) o vaginal (VaIN2+) asociados con el VPH-16 o el VPH-18 en el grupo vacunal y 7 casos en el grupo de control de la cohorte PP. El estudio no contó con la potencia suficiente para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo de control con respecto a estos criterios de valoración.

Se demostró la eficacia de la vacuna frente a los criterios de valoración virológicos asociados con el VPH-16/18 en la cohorte PP al final del estudio:

- Infección persistente a 6 meses: 94,3% (IC 95%: 92;96,1)
- Infección persistente a 12 meses: 92,9% (IC 95%: 89,4;95,4)

Los resultados de eficacia del análisis por acumulación de eventos fueron del 94,3% (IC 96,1%: 91,5;96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC 96,1%: 89,4;95,4) frente a la infección persistente a 12 meses.

2.2 Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio

No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos eran ADN positivos para VPH al comienzo del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados

(ADN positivos para VPH) con uno de los tipos de VPH vacunales antes de la vacunación fueron protegidos frente a la enfermedad clínica producida por el otro tipo de VPH vacunal.

2.3 Eficacia frente a los tipos 16 y 18 de VPH en mujeres con o sin infección o enfermedad previa

La cohorte total de vacunación (CTV) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estado de ADN para VPH, citología y estado serológico basal. Esta cohorte incluyó mujeres con o sin infección presente en el momento de la vacunación y/o previa por VPH.

La eficacia de la vacuna al final del estudio frente a lesiones cervicales de alto grado y los criterios de valoración virológicos (infección persistente) asociadas a VPH-16/18 en la CTV fue la siguiente:

- CIN2+: 60,7% (CI 95%: 49,6;69,5)
- CIN3+: 45,7% (CI 95%: 22,9;62,2)
- Infección persistente a 6 meses: 60,9% (CI 95% : 56,6;64,8)
- Infección persistente a 12 meses: 57,5% (CI 95% : 51,7;62,8)

2.4 Impacto global de la vacuna en la carga de enfermedad cervical por VPH

En el estudio HPV-008 se comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado entre el grupo placebo y el grupo vacunal, independientemente del tipo de ADN para VPH encontrado en la lesión. En las CTV y CTV-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al final del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado.

La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para VPH para 14 tipos de VPH oncogénico y seronegativas para VPH-16 y VPH-18.

La eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado, independientemente del tipo de ADN para VPH encontrado en la lesión, observada al final del estudio en CTV-naïve y CTV fue la siguiente:

- CIN2+: 64,9% (IC 95%: 52,7;74,2) en CTV-naïve y 33,1% (IC 95%: 22,2;42,6) en CTV.
- CIN3+: 93,2% (IC 95%: 78,9;98,7) en CTV-naïve y 45,6% (IC 95%: 28,8;58,7) en CTV.

Al final del análisis del ensayo, Cervarix redujo los procedimientos de terapia cervical definitiva (incluyendo la conización por asa diatérmica [LEEP, por sus siglas en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC 95%: 20,8;43,7) en la CTV.

2.5 Eficacia protectora cruzada

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada de Cervarix frente a las variables histopatológicas y virológicas (infección persistente) frente a 12 tipos no vacunales de VPH oncogénico. El estudio no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por tipos individuales de VPH. Se demostró protección cruzada consistente frente al VPH-31, 33 y 45 para las variables de infección persistente a 6 meses y CIN2+ en todas las cohortes del estudio.

Eficacia clínica en mujeres de 26 años o más

La eficacia de Cervarix se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de fase III (HPV-015), que incluyó un total de 5778 mujeres de 26 a 72 años (mediana: 37,0 años). El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa. Al final del estudio se efectuó un análisis final, 7 años después de la primera vacunación.

El criterio de valoración principal fue una combinación de un criterio de valoración virológico y uno histopatológico: infección persistente durante 6 meses relacionada con VPH 16/18 y/o CIN1+. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para la eficacia y en la cohorte CTV, que incluyó un subconjunto de hasta 15% de mujeres con antecedente de infección o enfermedad asociada al VPH (definido como dos o más cribados anómalos seguidos, colposcopia anómala o biopsia o tratamiento

del cérvix después de hallazgos anómalos en el cribado o en la colposcopia). La inclusión de este subconjunto permitió la evaluación de la eficacia profiláctica en una población que se piensa que refleja un entorno del mundo real, puesto que las mujeres adultas son el grupo etario a los que generalmente está dirigido el cribado cervical.

En la siguiente tabla, se resume la eficacia de la vacuna en la finalización del estudio.

No existe evidencia en cuanto a que si la prevención de la infección persistente que dure por lo menos 6 meses es un marcador sustituto relevante en la prevención del cáncer de cérvix en mujeres de 26 años y más.

Tabla 2: Eficacia de la vacuna en la finalización del estudio en el estudio HPV-015

Criterio de valoración	PP ⁽¹⁾			CTV ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% de eficacia (IC 96,2%)	Cervarix	Control	% de eficacia (IC 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
VPH-16/18						
IP 6M y/o CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
IP 6M	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
IP 6M en sujetos seropositivos en el inicio solamente	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Eficacia de la protección cruzada						
VPH-31 IP 6M	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
VPH-45 IP 6M	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
VPH-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
VPH-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N = cantidad de sujetos en cada grupo n = cantidad de sujetos que informaron al menos un evento en cada grupo IP 6M = infección persistente a los 6 meses IC = intervalo de confianza ASC-US = células atípicas de significancia indeterminada (citología anómala) ⁽¹⁾ 3 dosis of vacuna, resultado ADN negativo y seronegativo en el mes 0 (a menos que se especifique) y resultado ADN negativo en el mes 6 para el tipo de VPH relevante (VPH-16 y/o VPH-18) ⁽²⁾ al menos una dosis de la vacuna, independiente del ADN del VPH y el estatus serológico (a menos que se especifique) en el mes 0. Incluye 15% de sujetos con antecedentes previos de enfermedad/infección por el VPH						

La eficacia contra \geq ASC-US (citología anómala) asociada a tipos oncogénicos no vacunales fue 37,2% (IC 96,2% [21,3; 50,1]) (PP).

La eficacia contra CIN1+ independientemente del tipo de VPH detectado en la lesión fue 22,9% (IC 96,2% [4,8; 37,7]) (CTV).

No hubo evidencia de protección contra la enfermedad causada por el VPH en sujetos a partir de los 25 años con resultado ADN positivo y/o con citología anómala en el ingreso al estudio.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad y en más de 800 hombres de 10 a 18 años de edad.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos se habían seroconvertido a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía una Media Geométrica de los Títulos (GMT) de IgG que estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas, pero que ya habían aclarado una infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación.

En un estudio que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se demostró la persistencia de la respuesta inmunitaria frente al VPH-16 y al VPH-18 hasta 113 meses después de la administración de la primera dosis de vacuna.

En un análisis combinado (HPV-029, -30 y -48), el 99,7% y el 100% de las niñas de 9 años de edad presentaron seroconversión a los tipos 16 y 18 del VPH, respectivamente, después de la tercera dosis (en el mes 7), con valores de GMT al menos 1,4 veces y 2,4 veces más altos que los de las mujeres de 10 a 14 años y las de 15 a 25 años, respectivamente.

En dos ensayos clínicos (HPV-012 y -013) realizados en niñas de 10 a 14 años de edad, todas las pacientes se habían seroconvertido a ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7) con valores de GMT al menos 2 veces superiores, en comparación con las mujeres de 15 a 25 años de edad.

En los ensayos clínicos (HPV-070 y HPV-048) realizados en niñas de 9 a 14 años de edad que recibieron un esquema de 2 dosis (0 y 6 meses o 0 y 12 meses) y en mujeres jóvenes de 15 a 25 años de edad que recibieron Cervarix de acuerdo con el esquema estándar de 0, 1 y 6 meses, todas presentaron seroconversión a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis en las mujeres de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta observada después de 3 dosis en las mujeres de 15 a 25 años.

Sobre la base de estos datos de inmunogenicidad, se deduce que la eficacia de Cervarix se da entre los 9 y los 14 años de edad.

En otro ensayo clínico (estudio HPV-014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todas las participantes fueron seropositivas para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, las GMT fueron menor en mujeres mayores de 25 años. Cuatrocientos setenta (470) participantes (142 de 15-25 años de edad, 172 de 26-45 años de edad y 156 de 46-55 años de edad) que completaron el estudio HPV-014 y recibieron el esquema de 3 dosis recibieron seguimiento por hasta 10 años en el estudio de extensión HPV-060. Diez años después de la administración de la primera dosis, 100% de las participantes en el grupo de 15-25 años, 99,2% en el grupo de 26-45 años y 96,3% en el grupo de 46-55 años aún eran seropositivas para el VPH-16, y 99,2%, 93,7% y 83,8% para el VPH-18, respectivamente. En todos los grupos etarios, las GMT se mantuvieron al menos 5 a 32 veces para el VPH-16 y 3 a 14 veces para el VPH-18 por encima de los generados en mujeres que tuvieron una infección natural para ambos antígenos.

La administración de una dosis de exposición de Cervarix después una media de 6,8 años tras la primera vacunación permitió obtener una respuesta inmunitaria anamnésica a VPH-16 y VPH-18 en el día 7. Un mes después de la dosis de exposición, las GMT superaron a la observada un mes después de la primovacunación.

Duración de la respuesta inmunitaria en mujeres de 26 años o más

En el estudio de fase III (HPV-015) realizado en mujeres de 26 años o más, todos los sujetos que tuvieron seroconversión un mes después de la tercer dosis, en el momento de evaluación a los 84 meses, es decir, 78 meses después de completar todo el ciclo de vacunación, el 99,3% y el 95,9% de las mujeres

inicialmente seronegativas continuaban siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18, respectivamente. Todas las mujeres inicialmente seropositivas continuaron en esa condición con respecto a los anticuerpos tanto anti-VPH-16 como anti-VPH-18. Los títulos de anticuerpos alcanzaron su valor máximo en el mes 7; luego, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta al mes 84.

Inmunogenicidad en sujetos masculinos de 10 a 18 años de edad

La inmunogenicidad en hombres se evaluó en 2 ensayos clínicos, HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos mostraron una inmunogenicidad comparable en hombres y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos se seroconvirtieron a VPH-16 y 18, y los niveles de GMT no fueron inferiores a aquellos observados en mujeres de entre 15 y 25 años en el estudio VPH-012.

Eficacia clínica en relación con las lesiones y los cánceres anales

No se realizó ningún estudio de eficacia en relación con las lesiones anales premalignas con Cervarix. No obstante, estudios que se llevaron a cabo en niñas de entre 9 y 14 años (estudio HPV-071) y en mujeres de entre 18 y 45 años (estudio HPV-010) han mostrado sistemáticamente una respuesta inmunitaria más alta con Cervarix que con el comparador para el cual los datos de eficacia en relación a las lesiones anales premalignas son concluyentes y han demostrado protección.

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

En dos estudios clínicos se evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de Cervarix:

1. En el estudio HPV-020, llevado a cabo en Sudáfrica, 22 sujetos no infectados por el VIH y 42 sujetos infectados por el VIH (estadio clínico 1 según la OMS; cohorte PP para la inmunogenicidad) recibieron Cervarix.
2. En el estudio HPV-019, se realizó un estudio comparativo de Cervarix y la vacuna tetravalente del VPH en 289 (cohorte PP = 157) mujeres no infectadas por el VIH y 257 (cohorte PP = 166) mujeres infectadas por el VIH, de 15-25 años de edad en Brasil, Estonia, India y Tailandia.

En el ingreso al estudio, los sujetos infectados por el VIH en ambos estudios debían reunir las siguientes características: ser asintomáticos independientemente de su estadio clínico anterior; tener carga viral indetectable (esto es, carga viral <400 copias/ml) durante al menos seis meses si recibían terapia antirretroviral (ART) (HPV-020) o terapia antirretroviral sumamente activa (HAART) durante al menos un año (HPV-019); no tener diagnóstico de tuberculosis (TB) activa o recibir terapia para la TB; en HPV-019 solamente: tener un recuento de células CD4 >350 células/mm³.

En ambos estudios, la seroconversión en el mes 7 en sujetos infectados por el VIH que recibieron Cervarix fue 100% para ambos antígenos en la cohorte PP. En HPV-019, la seropositividad en el mes 24 después de la vacunación con Cervarix fue 100% para los anticuerpos del VPH-16 y >96% para los anticuerpos del VPH-18 con un nivel de concentración geométrica media (GMC) más de 12 veces superior que la respuesta a la infección natural por el VPH.

En ambos estudios, las GMC de anticuerpos en sujetos infectados eran más bajas que en los sujetos negativos al VIH (intervalo de confianza del 95% no superpuesto). En HPV-019, se demostró la superioridad de las respuestas inmunitarias (relaciones de GMT de los anticuerpos neutralizantes) a los antígenos de VPH-16 y VPH-18 con Cervarix comparado con la vacuna tetravalente contra el VPH en el mes 7 en sujetos infectados por el VIH. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. No existen datos de la eficacia clínica acerca de la protección contra la infección persistente o las lesiones precancerosas entre las mujeres infectadas por el VIH.

El perfil observado de reactogenicidad y seguridad de Cervarix en mujeres infectadas por el VIH fue congruente con el perfil de seguridad conocido en sujetos sanos (ver la sección *Reacciones adversas*).

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 embriofetal 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 materna humana.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

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

Periodo de validez

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

Precauciones especiales de conservación

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 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Naturaleza y contenido del envase

Presentación monodosis

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

Presentación multidosis: 2 dosis

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un fino depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitarlo 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, deseche 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.

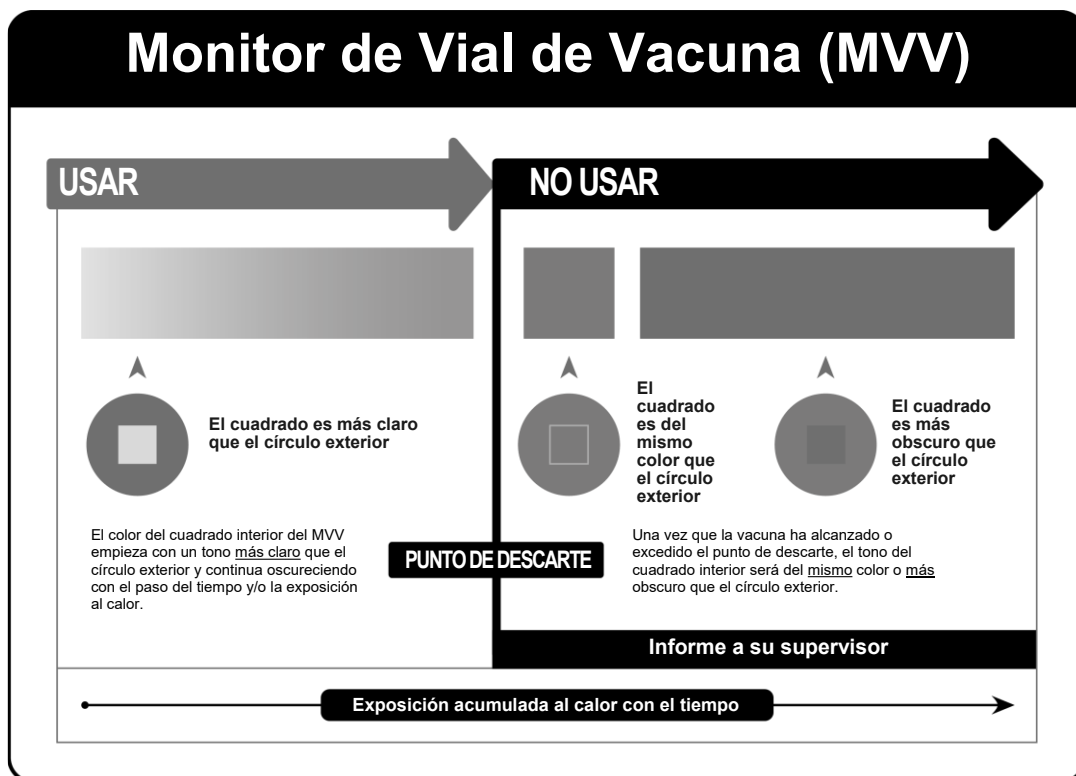
La eliminación de cualquier medicamento no utilizado o material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

El Monitor del Vial Vacunal (MVV) forma parte ya sea de la etiqueta o de la tapa del tapón del vial usado para todos los lotes de Cervarix suministrados por GlaxoSmithKline Biologicals. El punto de color que aparece en la etiqueta del tapón del vial para 1 dosis (0,5 ml) o en la tapa del vial 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 recipiente de vidrio.

Es absolutamente crítico asegurar que se cumplan las condiciones de conservación especificadas anteriormente (en particular la cadena de frío). 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 al fabricante.

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

WHO Product Information

Version number: GDS27 / WHO PI 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

INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO - OMS

NOME DO MEDICAMENTO

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

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

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

¹Papilomavírus Humano = HPV

²com adjuvante AS04 que contém:

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

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

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

Excipientes:

Cloreto de sódio

Fosfato de sódio monobásico di-hidratado

Água para injetáveis

Cervarix é uma suspensão branca e turva.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

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 *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Propriedades farmacodinâmicas* para informações importantes acerca dos dados que suportam esta indicação.

Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

Posologia e modo de administração

Posologia

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 farmacodinâmicas*).

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Cervarix completem o esquema de vacinação com Cervarix (ver seção *Advertências e precauções especiais de utilização*).

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 de segurança e imunogenicidade limitados neste grupo etário.

Modo de administração

Cervarix destina-se a injeção por via intramuscular na região deltóide (ver também seções *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

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 *Advertências e precauções especiais de utilização*).

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 *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção *Composição qualitativa e quantitativa*.

Advertências e precauções especiais de utilização

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

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, 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 farmacodinâmicas*). 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 farmacodinâmicas* “Eficácia em mulheres com evidência de infeção por HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo.”).

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

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

Exceto para sujeitos assintomáticos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) para quem estão disponíveis dados de imunogenicidade (ver seção *Propriedades farmacodinâmicas*), 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.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Utilização com outras vacinas

Cervarix pode ser administrado concomitantemente com:

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

- a vacina conjugada com toxoide tetânico contra os sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT),

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

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 a seção *Advertências e precauções especiais de utilização*.

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 ensaios 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 congênicas, 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 *Efeitos indesejáveis* podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Efeitos indesejáveis

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 mulheres 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 leve 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 ($\geq 1/10$)

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

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

Classe de órgão do sistema	Frequência	Reações adversas
Ensaio clínico		
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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço; fadiga
	Frequentes	Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Pouco frequentes	Outras reações no local da injeção, tais como endurecimento 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 <i>Advertências e precauções especiais de utilização</i>)

*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.

Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Estudos clínicos

Eficácia clínica em mulheres dos 15 aos 25 anos de idade

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

1. Ensaio clínico de fase II (estudo HPV-001/007)

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

Eficácia profilática contra infecção por HPV-16/18 numa população sem infecção pré-existente pelos a os tipos oncogênicos do HPV

Mulheres (N=1113) foram vacinadas no estudo 001 e avaliadas quanto à eficácia até o mês 27. Um subconjunto de mulheres (N=776) vacinadas no estudo 001 foram acompanhadas no estudo 007 até 6,4 anos (cerca de 77 meses) após a primeira dose (acompanhamento médio de 5,9 anos). No estudo 007, a eficácia de Cervarix contra a infecção por HPV-16/18, persistente aos 12 meses, foi de 100% (IC 95%: 80,5; 100).

No estudo HPV-023, as participantes da coorte brasileira (N = 437) do estudo 001/007 foram acompanhadas em média durante 8,9 anos (desvio padrão 0,4 anos) após a primeira dose. Na conclusão do estudo, não houve nenhum caso de infecção ou lesão histopatológica associado ao HPV-16 ou ao HPV-18 no grupo da vacina do estudo HPV-023. No grupo do placebo houve 4 casos de infecção persistente por 6 meses e um caso de infecção persistente por 12 meses. O estudo não estava capacitado para demonstrar uma diferença entre o grupo do placebo e da vacina para estes objetivos.

2. Ensaio clínico de fase III (estudo HPV-008)

O objetivo primário de eficácia foi CIN2+ associado a HPV-16 e/ou HPV-18 (HPV-16/18). A Neoplasia Intra-epitelial Cervical (CIN) de grau 2 e 3 (CIN2/3) e o adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo do útero foram utilizados nos ensaios clínicos como marcadores indiretos de câncer do colo do útero em mulheres de 15 a 25 anos de idade.

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

A infecção persistente com duração de pelo menos 6 meses também mostrou ser um marcador indireto relevante para o câncer do colo do útero.

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

No estudo HPV-008, as análises primárias de eficácia foram conduzidas na coorte segundo o protocolo (*According to Protocol cohort- ATP*) (coorte ATP: incluindo mulheres que receberam 3 doses de vacina e eram ADN negativas e soronegativas ao mês 0 e ADN negativas ao mês 6 para o tipo de HPV considerado na análise).

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

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

A eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, associadas a HPV-16/18 na coorte ATP no fim do ensaio clínico encontra-se na Tabela 1.

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

Objetivo HPV-16/18	Coorte ATP ⁽¹⁾		
	Análise de fim do ensaio clínico ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Controle (N = 7305)	% de eficácia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

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

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

No final da análise do estudo, houve 2 casos de VIN2+ ou VaIN2+ associados com HPV-16 ou HPV-18 no grupo da vacina e 7 casos no grupo de controle na coorte ATP. O estudo não foi desenhado para demonstrar a diferença entre a vacina e o grupo de controle para estes objetivos.

A eficácia da vacina foi demonstrada contra os objetivos virológicos associados a HPV-16/18 na coorte ATP no final do ensaio clínico:

- infecção persistente aos 6 meses: 94,3% (IC 95%: 92;96,1)
- infecção persistente aos 12 meses: 92,9% (IC 95%: 89,4;95,4)

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

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

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV para os quais as participantes eram positivas para o ADN do HPV no início do estudo. Contudo, as participantes já

infetadas (positivas para o ADN de HPV) com um dos tipos de HPV da vacina, previamente à vacinação, ficaram protegidas da doença clínica causada pelo outro tipo de HPV.

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

A coorte total vacinada (*Total Vaccinated Cohort* - TVC) incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do seu estado quanto ao ADN de HPV, citologia e estado sorológico no início do estudo. Esta coorte incluiu mulheres com ou sem infecção atual e/ou anterior por HPV.

A eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, e os objetivos virológicos (infecção persistente) associados a HPV-16/18, observados no TVC no final do ensaio clínico, foram os seguintes:

- CIN2+: 60,7% (95% IC: 49,6;69,5)
- CIN3+: 45,7% (95% IC: 22,9;62,2)
- Infecção persistente aos 6 meses: 60,9% (95% IC: 56,6;64,8)
- Infecção persistente aos 12 meses: 57,5% (95% IC: 51,7;62,8)

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

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

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

A eficácia da vacina contra lesões do colo do útero de alto grau, independentemente do tipo de ADN de HPV da lesão, observada no final do estudo no TVC sem infecção anterior e no TVC, foi a seguinte:

- CIN2+: 64,9% (95% IC: 52,7;74,2) no TVC sem infecção anterior e 33,1% (IC 95%: 22,2; 42,6) no TVC.
- CIN3+: 93,2% (95% IC: 78,9;98,7) no TVC sem infecção anterior e 45,6% (IC 95%: 28,8; 58,7) no TVC.

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

2.5 Eficácia protetora cruzada

Foi avaliada a eficácia protetora cruzada de Cervarix contra os objetivos histopatológicos e virológicos (infecção persistente) no estudo HPV-008 para 12 tipos de HPV oncogénicos não incluídos na vacina. O estudo não estava potenciado para avaliar a eficácia contra a doença causada por cada tipo individual de HPV. Os HPV-31, 33 e 45 mostraram uma proteção cruzada consistente para os de infecção persistente aos 6 meses e CIN2+ em todas as coortes do estudo.

Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade ou mais

A eficácia do Cervarix foi avaliada em um estudo clínico de Fase III, duplo-cego, randomizado (HPV-015), que incluiu um total de 5.778 mulheres com 26 a 72 anos de idade (mediana: 37,0 anos). O estudo foi conduzido na América do Norte, América Latina, Ásia-Pacífico e Europa. A análise final foi realizada quando o estudo foi concluído, 7 anos após a primeira vacinação.

O endpoint primário foi uma combinação de um endpoint virológico e histopatológico: infecção persistente aos 6 meses relacionada ao HPV-16/18 e/ou CIN1+. As análises de eficácia primária foram realizadas na coorte ATP para a eficácia e o TVC, o que incluiu um subconjunto de até 15% das mulheres com um histórico de infecção ou doença associada ao HPV (definida como dois ou mais esfregaços sequenciais anormais, colposcopia anormal, ou biópsia ou tratamento do colo do útero após achados anormais em esfregaço ou colposcopia). A inclusão desse subconjunto possibilitou a avaliação da eficácia profilática em uma população que se acredita que reflita um cenário do mundo real, já que mulheres adultas são normalmente o grupo alvo da triagem cervical.

A eficácia da vacina na conclusão do estudo é resumida na tabela a seguir.

Não há evidências de que a prevenção de infecções persistentes que durem por pelo menos 6 meses seja um marcador substituto relevante da prevenção do câncer do colo do útero em mulheres com 26 anos de idade ou mais.

Tabela 2: Eficácia da vacina na conclusão do estudo HPV-015

Endpoint	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% de eficácia (IC de 96,2%)	Cervarix	Controle	% de eficácia (IC de 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
IP 6M e/ou CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
IP 6M	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (< 0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (< 0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
IP 6M em participantes soropositivas no início do estudo somente	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Eficácia protetora cruzada						
HPV-31 IP 6M	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (< 0; 52,5)
HPV-45 IP 6M	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N = número de participantes em cada grupo n = número de participantes que relataram pelo menos um evento em cada grupo IP 6M = infecção persistente aos 6 meses IC = intervalo de confiança ASC-US = células escamosas atípicas de significância não determinada (<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>) (citologia anormal) (1) 3 doses de vacina, ADN negativo e soronegativo no mês 0 (a menos que especificado) e ADN negativo no 6.º mês para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18) (2) pelo menos uma dose da vacina, independentemente do ADN do HPV e do estado sorológico (a menos que especificado) no mês 0. Inclui 15% das participantes com histórico prévio de doença/infecção pelo HPV						

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

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

Não houve evidência de proteção contra a doença causada pelo HPV em participantes com 25 anos de idade ou mais e ADN positivo e/ou citologia anormal no início do estudo.

Imunogenicidade

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

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

Num estudo, que incluiu mulheres dos 15 aos 25 anos de idade na altura da vacinação, a persistência da resposta imunitária contra o HPV-16 e HPV-18 foi demonstrada até aos 113 meses após a administração da primeira dose da vacina.

Numa análise combinada (HPV-029,-30 e -48), 99,7% e 100% das meninas com 9 anos de idade apresentaram soroconversão para os tipos de HPV 16 e 18 respectivamente, após a terceira dose (no mês 7), com GMTs pelo menos 1,4 e 2,4 vezes superiores em comparação com jovens com idades entre 10-14 anos e entre 15-25 anos respectivamente.

Em dois ensaios clínicos (HPV-012 e -013) realizados em meninas com idades entre os 10 e os 14 anos, todas as participantes apresentaram soroconversão para ambos os tipos de HPV 16 e 18, após a terceira dose (no mês 7), com GMTs pelo menos 2 vezes superiores, em comparação com mulheres com idades entre 15 e 25 anos.

Em ensaios clínicos (HPV-070 e HPV-048), realizados com meninas com idade entre 9 e 14 anos recebendo um esquema de 2 doses (0, 6 meses ou 0,12 meses) e mulheres jovens com idade entre 15-25 anos que receberam Cervarix de acordo com o esquema padrão de 0, 1, 6 meses, todas as participantes apresentaram soroconversão para ambos os tipos de HPV-16 e 18 um mês após a segunda dose. A resposta imunitária após 2 doses em meninas com idades entre 9 e 14 anos não foi inferior à resposta após 3 doses em mulheres com idade entre 15 e 25 anos.

Com base nestes resultados de imunogenicidade, foi inferida a eficácia de Cervarix dos 9 aos 14 anos de idade.

Num outro ensaio clínico (estudo HPV-014) realizado em mulheres com idades dos 15 aos 55 anos, todas soroconverteram para ambos os tipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7). Contudo, os GMT foram inferiores nas mulheres com idade superior a 25 anos. Um número de 470 participantes (142 com 15 a 25 anos de idade; 172 com 26 a 45 anos de idade e 156 com 46 a 55 anos de idade) que concluíram o estudo HPV-014 e receberam o regime de 3 doses foi acompanhado por até 10 anos no estudo de extensão HPV-060. Dez anos após a administração da primeira dose, 100% das participantes do grupo com 15 a 25 anos de idade, 99,2% do grupo com 26 a 45 anos de idade e 96,3% do grupo com 46 a 55 anos ainda eram soropositivas para HPV-16 e 99,2%, 93,7% e 83,8% para HPV-18, respectivamente. Em todas as faixas etárias, os GMTs permaneceram pelo menos 5 a 32 vezes para o HPV-16 e 3 a 14 vezes para o HPV-18 acima dos obtidos em mulheres que superaram uma infecção natural de ambos os antígenos.

A administração de uma dose de carga (*challenge*) de Cervarix após um período médio de 6,8 anos após a primeira vacinação, obteve uma resposta imunitária anamnésica para o HPV-16 e HPV-18 no dia 7. Os GMTs um mês após a dose de carga ultrapassaram os observados um mês após a vacinação primária.

Duração da resposta imunitária em mulheres com 26 anos de idade ou mais

No estudo de fase III (HPV-015) em mulheres com 26 anos de idade ou mais, todas as participantes haviam apresentado soroconversão um mês após a terceira dose. No ponto temporal de 84 meses, ou seja, 78 meses após a conclusão do esquema de vacinação completo, 99,3% e 95,9% das mulheres inicialmente soronegativas permaneceram soropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18, respectivamente. Todas as mulheres inicialmente soropositivas permaneceram soropositivas para ambos os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18. As titulações de anticorpos atingiram o pico no 7º mês, depois diminuíram gradualmente até ao 18º mês e estabilizaram em um patamar até ao 84.º mês.

Imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino com idade entre 10 e 18 anos

A imunogenicidade em indivíduos do sexo masculino foi avaliada em dois estudos clínicos HPV-011 (N=173) e HPV-040 (N=556). Os dados mostraram imunogenicidade comparável em homens e mulheres. No estudo HPV-011, todos os indivíduos se soroconverteram para HPV-16 e 18 e os níveis de GMT não foram inferiores àqueles observados em indivíduos do sexo feminino com idade entre 15 e 25 anos no estudo HPV-012.

Extrapolação da eficácia clínica contra lesões e cânceres anais

Nenhum estudo de eficácia contra lesões anais pré-malignas foi conduzido com Cervarix. Entretanto, estudos conduzidos em meninas com idade entre 9 e 14 anos (estudo HPV-071) e em mulheres com idade entre 18 e 45 anos (estudo HPV-010) mostrou de forma consistente uma resposta imunitária maior com Cervarix do que com o comparador para o qual os dados de eficácia contra lesões anais pré-malignas são conclusivos e mostraram proteção.

Imunogenicidade em mulheres infectadas pelo VIH

Dois estudos clínicos avaliaram a segurança e a imunogenicidade de Cervarix:

1. No estudo HPV-020, realizado na África do Sul, 22 participantes não infectadas pelo VIH e 42 participantes infectadas pelo VIH (etapa clínica de fase 1 da OMS; coorte ATP para imunogenicidade) receberam Cervarix.
2. O estudo HPV-019, um estudo comparativo de Cervarix e vacina quadrivalente contra o HPV, foi conduzido em 289 (coorte ATP = 157) participantes do sexo feminino não infectadas pelo VIH e 257 (coorte ATP = 166) infectadas pelo VIH com 15 a 25 anos de idade no Brasil, na Estônia, na Índia e na Tailândia.

Na inclusão do estudo, as participantes infectadas pelo VIH nos dois estudos tinham que: estar assintomáticas independentemente do estágio clínico anterior; apresentar carga viral indetectável (ou seja, carga viral < 400 cópias/ml) por pelo menos seis meses se estivessem recebendo terapia antirretroviral (*antiretroviral therapy* – ART) (HPV-020) ou terapia antirretroviral altamente ativa (*highly active ART* – HAART) por pelo menos um ano (HPV-019); não terem sido diagnosticadas com tuberculose ativa (TB) nem estarem recebendo terapia contra TB; e somente no HPV-019, ter uma contagem de células CD4 > 350 células/mm³.

Nos dois estudos, a soroconversão no 7.º mês em participantes infectadas com VIH que receberam Cervarix foi de 100% para ambos os antígenos na coorte ATP. No HPV-019, a soropositividade no mês 24 após a vacinação com Cervarix foi de 100% para anticorpos contra o HPV-16 e > 96% para anticorpos contra o HPV-18, com um nível de concentração média geométrica (*geometric mean concentration* – GMC) mais do que 12 vezes maior do que a resposta a uma infecção natural por HPV. Nos dois estudos, as GMCs de anticorpos em participantes infectadas por VIH foram inferiores do que nas participantes negativas para VIH (intervalo de confiança de 95% sem sobreposição). No HPV-019, a superioridade das respostas imunitárias (taxas de GMT de anticorpos neutralizantes) para antígenos tanto de HPV-16 quanto de HPV-18 foi demonstrada com Cervarix em comparação com a vacina quadrivalente contra o HPV, no mês 7 em participantes infectadas por VIH. A relevância clínica dessas observações é desconhecida. Não existem dados de eficácia clínica sobre a proteção contra a infecção persistente ou lesões pré-cancerosas entre as mulheres infectadas pelo VIH.

O perfil observado de reatogenicidade e segurança de Cervarix em mulheres infectadas pelo VIH foi compatível com perfil conhecido de segurança em participantes saudáveis (consulte a seção *Efeitos indesejáveis*).

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.

INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

Incompatibilidades

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

Prazo de validade

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

Precauções especiais de conservação

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 *Precauções especiais de eliminação e manuseamento*.

Natureza e conteúdo do recipiente

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.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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.

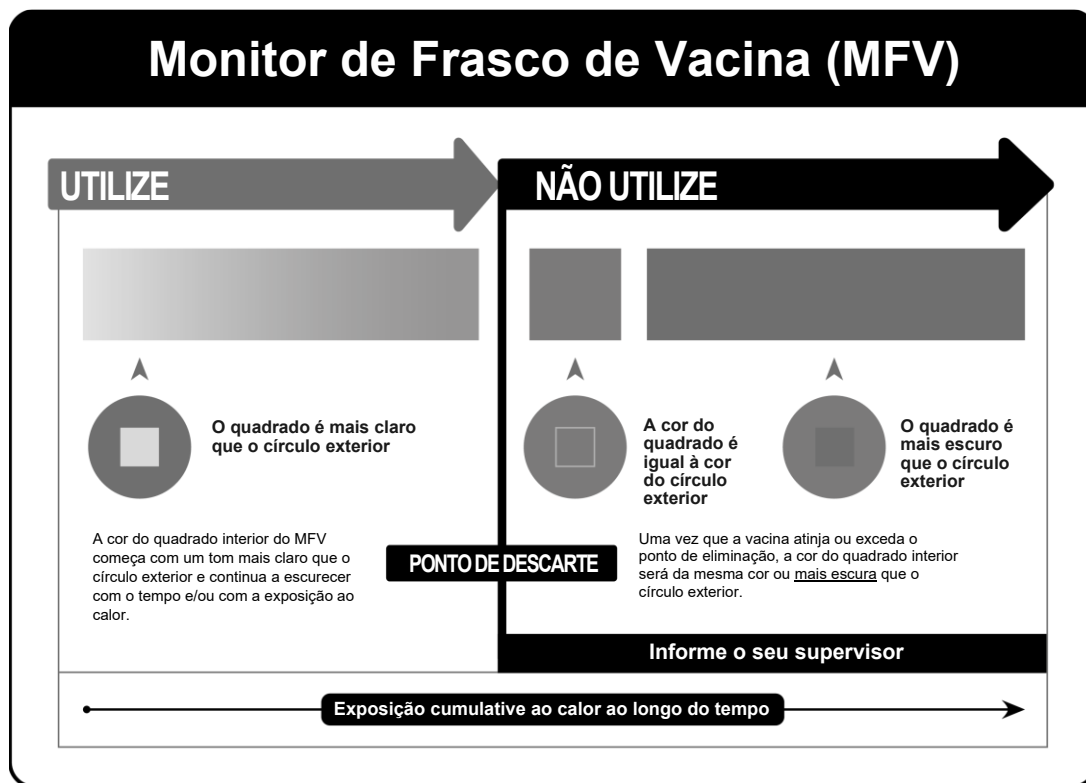
Os produtos medicamentosos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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 interior. 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 interior estiver igual ou mais escura do que a do círculo exterior, o frasco de vidro 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.

WHO Product Information

Version number: GDS27 / WHO PI 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

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ О ПРЕПАРАТЕ

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Cervarix суспензия для инъекций

Вакцина против вируса папилломы человека [типы 16, 18] (рекомбинантная, адьювантная, адсорбированная)

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

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

¹вирус папилломы человека = ВПЧ

²с адьювантом AS04, содержащим:

3- <i>O</i> -дезацил-4'- монофосфорил липид А (МФЛ) ³	50 микрограммов
--	-----------------

³адсорбирован на гидрате гидроксида алюминия Al(OH)₃ суммарно 0,5 миллиграмма Al³⁺

⁴белок 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*.

Вспомогательные вещества:

Хлорид натрия

Натрия дигидрофосфат дигидрат

Вода для инъекций

Cervarix – это мутная белая суспензия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Терапевтические показания

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 *Особые указания и меры предосторожности при применении* и *Фармакодинамические свойства*.

Вакцину Cervarix следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 в любом возрасте 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 *Фармакодинамические свойства*).

Рекомендуется, чтобы лица, получившие первую дозу Cervarix, завершили курс вакцинации Cervarix (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Применение у детей (дети в возрасте < 9 лет)

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

Способ введения

Вакцина Cervarix предназначена для внутримышечной инъекции в область дельтовидной мышцы (см. также разделы *Особые указания и меры предосторожности при применении* и *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*).

Вакцину Cervarix ни в коем случае нельзя вводить в сосуды или внутрикожно. Данные о подкожном введении вакцины Cervarix отсутствуют (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Если вакцину Cervarix предстоит вводить в то же время, что и другую инъекруемую вакцину, эти вакцины следует обязательно вводить в разные точки инъекции (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*).

Противопоказания

Гиперчувствительность к активным компонентам или любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе *Качественный и количественный состав*.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и при инъекции любой вакцины, следует подготовиться 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 внутривенно. 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 *Фармакодинамические 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 (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 *Фармакодинамические 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 *Фармакодинамические 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 возникнуть.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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] (ра) с инактивированным вирусом полиомиелита (IPV) или без него (вакцины dTpa, dTpa-IPV),

- менингококковая конъюгированная вакцина против столбнячного анатоксина серогрупп А, С, W-135, Y (MenACWY-TT),

- комбинированной вакциной против гепатита А (инактивированной) и гепатита В (pДНК) (вакцина НАВ).

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 *Особые указания и меры предосторожности при применении*.

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 аборт, 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 *Нежелательные эффекты*, могут оказывать временное влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами.

Нежелательные эффекты

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 = 8130, контроль = 5786) 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 2617 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 ($\geq 1/10$)

Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечастые (от $\geq 1/1000$ 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-	Очень частые	Мышечная боль

мышечной системы и соединительной ткани	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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	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 <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i>)

*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.

Передозировка

Случаев передозировки не описано.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамические свойства

Клинические исследования

Клинические показатели эффективности у женщин в возрасте от 15 до 25 лет

Эффективность вакцины Cervarix была определена в двух контролируемых, двойных слепых, рандомизированных клинических испытаниях фаз II и III, в которых приняли участие в общей сложности 19 778 женщин в возрасте от 15 до 25 лет.

1. Исследование фазы II (исследование HPV-001/007)

Первичной точкой эффективности была текущая инфекция ВПЧ-16 и (или) ВПЧ-18. В качестве дополнительной конечной точки эффективности оценивали двенадцатимесячную персистирующую инфекцию.

Эффективность профилактики инфекции ВПЧ-16/18 в популяции, не имевшей контакта с онкогенными типами ВПЧ

Женщин (N=1113) вакцинировали в исследовании 001, и эффективность оценивали до 27-го месяца. Подгруппу женщин (N=776), вакцинированных в исследовании 001, наблюдали в исследовании 007 на протяжении до 6,4 лет (приблизительно 77 месяцев) после первого введения вакцины (средний срок последующего наблюдения 5,9 года). В исследовании 007 эффективность вакцины Cervarix против 12-месячной персистирующей инфекции ВПЧ-16/18 составила 100 % (95 % ДИ: 80,5; 100).

В исследовании HPV-023 субъекты бразильской группы (N=437) исследования 001/007 находились под наблюдением в среднем в течение 8,9 года (стандартное отклонение 0,4 года) после первого введения препарата. К моменту окончания исследования HPV-023 в вакцинированной группе не было случаев инфекции или патогистологических признаков поражений, связанных с ВПЧ-16 или ВПЧ-18. В группе плацебо были 4 случая 6-месячной персистирующей инфекции и 1 случай 12-месячной персистирующей инфекции. Данное исследование не позволяло выявить различия по этим конечным точкам между группами, получившими вакцину и плацебо.

2. Исследование фазы III (исследование HPV-008)

Первичной точкой эффективности была CIN стадии 2+, связанная с ВПЧ-16 и (или) ВПЧ-18 (ВПЧ-16/18). Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) стадии 2 и 3 (CIN2/3) и аденокарцинома in situ шейки матки (AIS) были использованы в клинических испытаниях как суррогатные маркеры рака шейки матки.

В число вторичных конечных точек входили 6-месячная и 12-месячная персистирующие инфекции.

Было также показано, что персистирующая инфекция с длительностью не менее 6 месяцев является значимым суррогатным маркером рака шейки матки у пациенток в возрасте от 15 до 25 лет.

2.1 Профилактическая эффективность против ВГЧ-16/18 у женщин, ранее не имевших контакта с ВГЧ-16 и (или) ВГЧ-18

В исследовании HPV-008 были выполнены первичные анализы эффективности в когорте "По протоколу" (According to Protocol, ATP): в эту когорту включены женщины, которые получили 3 дозы вакцины и были ДНК-негативными и серонегативными в нулевом месяце и ДНК-негативными на 6-м месяце в отношении типа ВПЧ, рассмотренного в анализе).

В общей сложности 74 % включенных в исследование женщин не имели контакта как с ВПЧ-16, так и с ВПЧ-18 (т.е. были ДНК-негативными и серонегативными при включении в исследование).

В исследовании HPV-008 были выполнены два анализа: анализ, запускаемый событием накопления не менее 36 случаев CIN2+, связанных с ВГЧ-16/18 в когорте ATP, а также анализ в конце исследования.

Эффективность вакцины в отношении высоких стадий поражения шейки матки, связанных с ВПЧ-16/18 в когорте ATP в конце исследования, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность вакцины в отношении высоких стадий поражения шейки матки, связанных с ВПЧ-16/18 (когорта ATP)

Конечная точка ВПЧ-16/18	Когорта ATP ⁽¹⁾		
	Анализ в конце исследования ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338) n ⁽²⁾	Контроль (N = 7305) n	% эффективности (95 % ДИ)
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N - число субъектов исследования в каждой группе

n = число случаев

⁽¹⁾ ATP: включены женщины, которые получили 3 дозы вакцины и были ДНК-негативными и серонегативными в нулевом месяце и ДНК-негативными на 6-м месяце в отношении релевантного типа ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18);

⁽²⁾ включены 4 случая CIN2+ и 2 случая CIN3+, в которых в месте поражения выявлен другой

онкогенный тип ВПЧ одновременно с ВПЧ-16 или ВПЧ-18. Эти случаи исключены из анализа с присвоением типа ВПЧ (см. под таблицей);
(3) средняя длительность последующего наблюдения 40 месяцев после 3-й дозы.

Анализ, запускаемый событием, выявил эффективность 92,9 % (96,1 % ДИ:79,9;98,3) против CIN2+ и 80 % (96,1 % ДИ: 0,3;98,1) против CIN3+. Кроме того, была продемонстрирована статистически достоверная эффективность вакцины в отношении CIN2+, связанной с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, в индивидуальных случаях.

В конце анализа исследования было 2 случая VIN2+ или VaIN2+ в связи с HPV-16 или HPV-18 в вакцинированной группе и 7 случаев в контрольной группе когорты АТР. Исследование имело недостаточную мощность для демонстрации различий этих конечных точек между вакцинированной и контрольной группами.

Эффективность вакцины в отношении вирусологических конечных точек, связанных с ВПЧ-16/18, в когорте АТР в конце исследования:

- 6-месячная персистирующая инфекция: 94,3% (95% ДИ: 92;96.1)
- 12-месячная персистирующая инфекция: 92,9% (95% ДИ: 89.4;95,4)

Эффективность по данным анализа, запускаемого событием, составила 94,3% (96,1% ДИ:91,5;96,3) против 6-месячной персистирующей инфекции и 91,4% (96,1% ДИ: 89,4;95,4) против 12-месячной персистирующей инфекции.

2.2 Эффективность в отношении ВПЧ-16/18 у женщин с признаками инфекции ВПЧ-16 или ВПЧ-18 при включении в исследование.

Не было признаков защиты от заболеваний, вызванных типами ВПЧ, в отношении которых субъекты исследования были ВПЧ ДНК-позитивными при включении в исследование. Однако лица, до вакцинации инфицированные (ВПЧ ДНК-позитивные) одним из включенных в эту вакцину типов ВПЧ, были защищены от клинического заболевания, вызванного другим типом ВПЧ, включенным в эту вакцину.

2.3 Эффективность в отношении типов ВПЧ 16 и 18 у женщин при наличии и отсутствии инфекции или заболевания в анамнезе.

В общую когорту вакцинированных (Total Vaccinated Cohort, TVC) были включены все субъекты исследования, получившие не менее одной дозы вакцины, независимо от статуса ВПЧ ДНК, цитологии и серологического статуса в исходном состоянии. В этой когорте были женщины с наличием или отсутствием текущей и (или) предшествующей инфекции ВПЧ.

Эффективность вакцины в отношении высоких стадий поражения шейки матки и вирусологических конечных точек (персистирующей инфекции), связанных с ВПЧ-16/18, в когорте TVC в конце исследования была следующей:

- CIN2+: 60,7 % (95 % ДИ: 49,6;69,5)
- CIN3+: 45,7 % (95 % ДИ: 22,9;62,2)
- 6-месячная персистирующая инфекция: 60,9 % (95 % ДИ: 56,6;64,8)
- 12-месячная персистирующая инфекция: 57,5 % (95 % ДИ: 51,7;62,8)

2.4 Общее влияние вакцины на поражения шейки матки, связанные с ВПЧ

В исследовании HPV-008 частоту высоких стадий поражения шейки матки сравнивали в группах, получающих плацебо и вакцину, независимо от типа ВПЧ ДНК в месте поражения. В когортах TVC и TVC без цитологических и серологических признаков была показана

эффективность вакцины в отношении высоких стадий поражения шейки матки в конце исследования.

Когорта TVC без цитологических и серологических признаков является подгруппой когорты TVC, состоящей из женщин, в исходном состоянии ВПЧ ДНК-негативных в отношении 14 онкогенных типов ВПЧ и серонегативных в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Эффективность вакцины в отношении высоких стадий поражения шейки матки независимо от типа ВПЧ ДНК в месте поражения, зарегистрированном в конце исследования в когортах TVC и TVC без цитологических и серологических признаков, была следующей:

- CIN2+: 64,9 % (95 % ДИ: 52,7;74,2) в когорте TVC без цитологических и серологических признаков и 33,1 % (95 % ДИ: 22,2;42,6) в когорте TVC.
- CIN3+: 93,2 % (95 % ДИ: 78,9;98,7) в когорте TVC без цитологических и серологических признаков и 45,6 % (95 % ДИ:28,8;58,7) в когорте TVC.

По результатам анализа в конце исследования вакцина Cervarix снижала частоту дефинитивных вмешательств на шейке матки (в том числе иссечения электрохирургической петлей [LEEP], холодно-ножевой конизации и лазерных процедур) на 70,2 % (95 % ДИ: 57,8;79,3) в когорте TVC без цитологических и серологических признаков и 33,2 % (95 % ДИ: 20,8;43,7) в когорте TVC.

2.5 Эффективность перекрестной защиты

Эффективность вакцины Cervarix как средства перекрестной защиты в отношении патогистологических и вирусологических конечных точек (персистирующей инфекции) была оценена в исследовании HPV-008 в отношении 12 невакцинных онкогенных типов ВПЧ. Данное исследование было недостаточным для оценки эффективности в отношении заболеваний, вызванных отдельными типами ВПЧ. Анализ ВПЧ-31, 33 и 45 выявил постоянную перекрестную защиту при исследовании конечных точек 6-месячной персистирующей инфекции и CIN2+ во всех исследованных когортах.

Клинические показатели эффективности у женщин в возрасте 26 лет и старше

Эффективность вакцины Cervarix оценивали в двойном слепом рандомизированном клиническом испытании фазы III (HPV-015) с участием 5778 женщин в возрасте от 26 до 72 лет (медиана: 37,0 лет). Это исследование проходило в Северной Америке, Латинской Америке, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Европе. Окончательный анализ был выполнен по завершении исследования, через 7 лет после первой вакцинации.

Первичной конечной точкой была комбинация вирусологической и гистопатологической конечной точки: 6-месячная персистирующая инфекция, связанная с ВПЧ-16/18, и/или CIN1+. Первичные анализы эффективности были выполнены в когорте АТР для определения эффективности и в когорте TVC, которая включала подмножество до 15 % женщин с инфекцией или заболеванием, ассоциированным с ВПЧ, в анамнезе (определяемым как два или более аномальных мазка подряд, аномальный результат кольпоскопии либо биопсии или лечение шейки матки после аномального мазка или результатов кольпоскопии). Включение этого подмножества позволило оценить профилактическую эффективность в популяции, которая, как считается, отражает реальные условия, поскольку взрослые женщины являются возрастной группой, в которой стандартно проводится скрининг на рак шейки матки.

Эффективность вакцины по завершении исследования представлена в следующей таблице.

Нет никаких доказательств того, что профилактика персистирующей инфекции, которая длится не менее 6 месяцев, является значимым суррогатным маркером профилактики рака шейки матки у женщин в возрасте 26 лет и старше.

Таблица 2. Эффективность вакцины по завершении исследования HPV-015

Конечная точка	АТР ⁽¹⁾			ТVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Контроль	Эффективность, % (96,2 % ДИ)	Cervarix	Контроль	% Эффективность (96,2 % ДИ)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
ВПЧ-16/18						
6М ПИ и/или CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6М ПИ	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6М ПИ у участников, серопозитивных только на исходном уровне	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
Перекрестная эффективность						
ВПЧ-31 6М ПИ	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
ВПЧ-45 6М ПИ	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
ВПЧ-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
ВПЧ-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= число испытуемых в каждой группе n= число испытуемых, у которых зарегистрировано не менее одного события в каждой группе 6М ПИ = 6-месячная персистирующая инфекция ДИ = доверительный интервал ASC-US (Atypical Cells of Undetermined Significance) = атипичные клетки железистого эпителия неясного значения (аномальная цитология) ⁽¹⁾ 3 дозы вакцины, отрицательный результат теста ДНК и серонегативность в месяце 0 (если не указано) и отрицательный результат теста ДНК в месяце 6 в отношении значимого типа ВПЧ: ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 ⁽²⁾ не менее одной дозы вакцины, независимо от статуса ДНК ВПЧ и серологического статуса (если не указано) в месяце 0. Включает 15 % участников с ранее перенесенной инфекцией или заболеванием ВПЧ						

Эффективность против \geq ASC-US (аномальная цитология), связанных с онкогенными невакцинными типами, составила 37,2 % (96,2% ДИ [21,3; 50,1]) (АТР).

Эффективность в отношении CIN1+ независимо от типа ВПЧ, обнаруженного в очаге поражения, составила 22,9 % (96,2% ДИ [4,8; 37,7]) (ТVC).

Не было доказательств защиты от заболеваний, вызванных ВПЧ, у участников в возрасте 25 лет и старше, у которых на момент включения в исследование был получен положительный результат анализа ДНК и/или наблюдались цитологические отклонения от нормы.

Иммуногенность

Иммуногенность введения трех доз вакцины Cervarix оценивали у 5465 субъектов женского пола в возрасте от 9 до 55 лет и более 800 субъектов мужского пола в возрасте от 10 до 18 лет.

В клинических испытаниях у более чем 99 % первоначально серонегативных субъектов выявлена сероконверсия в отношении типов ВПЧ 16 и 18 через один месяц после третьей дозы. Вакцино-индуцированные геометрические средние титров IgG (IgG Geometric Mean Titres, GMT) были выше титров, зарегистрированных у женщин, ранее перенесших (естественную) инфекцию ВПЧ, но не инфицированных в настоящее время. Первоначально серопозитивные и серонегативные субъекты исследования достигали сходных титров после вакцинации.

В исследовании с участием женщин в возрасте на момент вакцинации от 15 до 25 лет персистирующий иммунный ответ против ВПЧ-16 и ВПЧ-18 был выявлен при сроках до 113 месяцев после введения первой дозы вакцины.

При анализе объединенной группы (HPV-029,-30 и -48) у 99,7 % и 100 % лиц женского пола в возрасте 9 лет обнаружена сероконверсия в отношении ВПЧ типов 16 и 18 соответственно после третьей дозы (на 7-м месяце) со значениями GMT не менее чем в 1,4 и 2,4 раза выше, чем у лиц женского пола в возрастных группах 10-14 лет и 15-25 лет соответственно.

В двух клинических испытаниях (HPV-012 и -013) с участием девочек в возрасте от 10 до 14 лет у всех субъектов исследования выявлена сероконверсия в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18 после третьей дозы (на 7-м месяце) со значениями GMT, не менее чем вдвое превосходящими GMT у женщин в возрасте от 15 до 25 лет.

В клинических исследованиях (HPV-070 и HPV-048) с участием девочек в возрасте от 9 до 14 лет, получивших двухдозовую иммунизацию (0 и 6 месяцев или 0 и 12 месяцев) и молодых женщин в возрасте 15-25 лет, получивших Cervarix по стандартной схеме 0, 1 и 6 месяцев, у всех испытуемых обнаружена сероконверсия в отношении типов ВПЧ 16 и 18 через месяц после второй дозы. Иммуный ответ после 2 доз у лиц женского пола в возрасте от 9 до 14 лет был не менее выражен, чем ответ после 3 доз у женщин в возрасте от 15 до 25 лет.

На основании этих исследований иммуногенности сделан вывод об эффективности вакцины Cervarix в возрасте от 9 до 14 лет.

В другом клиническом испытании (HPV-014) с участием женщин в возрасте от 15 до 55 лет у всех субъектов исследования выявлена сероконверсия в отношении типов ВПЧ 16 и 18 через один месяц после третьей дозы (на 7-м месяце). Однако значения GMT были ниже у женщин в возрасте более 25 лет. Проведено наблюдение длительностью 10 лет в рамках расширенного исследования HPV-060 за 470 участницами (142 в возрасте 15–25 лет, 172 в возрасте 26–45 лет и 156 в возрасте 46–55 лет), завершившими исследование HPV-014 и получившими курс из 3 доз. Через десять лет после введения первой дозы 100 % участниц в группе 15–25 лет, 99,2 % в группе 26–45 лет и 96,3 % в группе 46–55 лет были все еще ВПЧ-16- серопозитивными, а, соответственно, 99,2 %, 93,7 % и 83,8 % были ВПЧ-18- серопозитивными. Во всех возрастных группах значение GMT оставалось как минимум в 5-32 раза для ВПЧ-16 и в 3-14 раз для ВПЧ-18 выше, чем у женщин, которые естественным образом излечились от инфекции по данным анализов на оба антигена.

Введение разрешающей дозы вакцины Cervarix после истечения в среднем 6,8 лет после первой вакцинации вызывало анамнестический иммунный ответ на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на 7-й день. Через один месяц после разрешающей дозы значения GMT были выше значений, зарегистрированных через один месяц после первичного курса вакцинации.

Продолжительность иммунного ответа у женщин в возрасте 26 лет и старше

В исследовании фазы III (HPV-015) с участием женщин в возрасте 26 лет и старше у всех участниц наблюдалась сероконверсия через один месяц после введения третьей дозы. 99,3 % и 95,9 % первоначально серонегативных женщин оставались серопозитивными в отношении антител соответственно к HPV-16 и HPV-18 на 84-м месяце, т.е. через 78 месяцев после завершения полного курса вакцинации. Все первоначально серопозитивные женщины оставались серопозитивными в отношении антител к обоим вирусам (HPV-16 и HPV-18). Титры антител достигали максимума на 7-м месяце, после чего постепенно снижались до 18-го месяца и достигали плато к 84-му месяцу.

Иммуногенность у субъектов мужского пола в возрасте от 10 до 18 лет

Иммуногенность у субъектов мужского пола оценивали в 2 клинических исследованиях HPV-011 (N=173) и HPV-040 (N=556). Данные показали сопоставимую иммуногенность у субъектов мужского и женского пола. В исследовании HPV-011 у всех участников выявлена сероконверсия в отношении типов ВПЧ-16 и 18, а уровни GMT были не ниже наблюдаемых у женщин в возрасте от 15 до 25 лет в исследовании HPV-012.

Вспомогательное исследование клинической эффективности в отношении поражений и рака ануса

Исследования эффективности вакцины Cervarix в отношении предзлокачественных поражений анальной области не проводились. Однако исследования, проведенные с участием девочек в возрасте от 9 до 14 лет (исследование HPV-071) и женщин в возрасте от 18 до 45 лет (исследование HPV-010), устойчиво демонстрировали повышенный иммунный ответ для вакцины Cervarix по сравнению с препаратом сравнения, для которого данные эффективности в отношении предзлокачественных поражений анальной области являются однозначными и демонстрируют защитный эффект.

Иммуногенность у ВИЧ-инфицированных женщин

Безопасность и иммуногенность вакцины Cervarix оценивали в клинических исследованиях:

1. В исследовании HPV-020, выполненном в Южной Африке, 22 ВИЧ-неинфицированных и 42 ВИЧ-инфицированных пациентки (клиническая стадия 1 по ВОЗ; когорта АТР по критерию иммуногенности) получили вакцину Cervarix.
2. В исследовании HPV-019, сравнительном исследовании вакцины Cervarix и четырехвалентной вакцины против ВПЧ, проведенном у 289 (когорта АТР = 157) ВИЧ-неинфицированных и 257 (когорта АТР = 166) ВИЧ-инфицированных женщин в возрасте 15-25 лет в Бразилии, Эстонии, Индии и Таиланде.

При включении в исследование ВИЧ-инфицированные участники в обоих исследованиях должны были: не иметь симптомов независимо от предшествующей клинической стадии; иметь неопределяемую вирусную нагрузку (т.е. вирусную нагрузку < 400 копий/мл) в течение как минимум шести месяцев, если они проходят антиретровирусную терапию (АРТ) (ВПЧ-020) или высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в течение как минимум одного года (ВПЧ-019); не иметь диагноза активного туберкулеза (ТБ) или не принимать противотуберкулезную терапию; только для HPV-019 – иметь показатель количества клеток CD4 > 350 клеток/мм³.

В обоих исследованиях сероконверсия (в месяц 7) у ВИЧ-инфицированных участников, получавших Cervarix, составляла 100 % для обоих антигенов в когорте АТР. В случае ВПЧ-019 серопозитивность через 24 месяца после вакцинации Cervarix составила 100 % для антител к ВПЧ-16 и >96 % для антител к ВПЧ-18 со средними геометрическими значениями концентраций (GMT), более чем в 12 раз превышающими ответ на естественную инфекцию ВПЧ.

В обоих исследованиях GMT антител у ВИЧ-инфицированных участников оказались ниже, чем у ВИЧ-отрицательных участников (неперекрывающийся 95 % доверительный интервал). В исследовании HPV-019 было продемонстрировано превосходство иммунных ответов (отношения GMT нейтрализующих антител) как на антигены HPV-16, так и на антигены HPV-18 при применении Cervarix по сравнению с четырехвалентной вакциной против ВПЧ в 7-м месяце у ВИЧ-инфицированных участников. Клиническая значимость этих наблюдений неизвестна. Нет данных о клинической эффективности защиты от персистирующей инфекции или предраковых поражений у ВИЧ-инфицированных женщин.

Наблюдаемая реактогенность и профиль безопасности Cervarix у ВИЧ-инфицированных женщин соответствовали известному профилю безопасности у здоровых участников (см. раздел *Нежелательные эффекты*).

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.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Несовместимость

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

Срок хранения

Дата истечения срока годности вакцины указана на этикетке и упаковке.

Особые указания по хранению

Хранить в холодильнике (2 °С – 8 °С).

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 °С до 25 °С или до 1 дня при температуре от 25 °С до 37 °С. Если вакцина не была использована до конца этого периода, она подлежит утилизации.

Многодозовый флакон

Условия хранения после первого вскрытия описаны в разделе *Особые меры предосторожности при удалении в отходы и обращении*.

Описание и содержимое упаковки

Однодозовая форма выпуска

0,5 мл суспензии в однодозовом флаконе из стекла типа I, закупоренном 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, закупоренном пробкой из бутилового каучука, по 1, 10 или 100 флаконов в упаковке.

В продажу могут поступать не все размеры упаковок.

Особые меры предосторожности при удалении в отходы и обращении

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 °С до 8 °С 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.

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

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 внешнего кружка, вакцину можно использовать. Если цвет внутреннего квадрата совпадает с цветом внешнего кружка или темнее его, стеклянный контейнер 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 информацией просьба обращаться к производителю.

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

<p>WHO Product Information Version number: GDS27 / WHO PI 09 / Date: 03/12/2021 ©2022 GSK group of companies or its licensor</p>
<p>Manufacturer: <i>GlaxoSmithKline Biologicals s.a.</i> Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium. Tel : (32) 2 656 81 11</p>