

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile

Vaccino contro il Papilloma Virus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

| | |
|--|----------------|
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |

¹Papilloma Virus umano = HPV

²adiuvato con AS04 contenente:

| | |
|---|----------------|
| 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) ³ | 50 microgrammi |
|---|----------------|

| | |
|--|--|
| ³ adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |
|--|--|

⁴Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida. Durante la conservazione può essere osservato un fine deposito bianco con un supernatante chiaro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino per la prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina e del cancro della cervice uterina legato causalmente al Papilloma Virus umano (HPV) tipo 16 e 18 (vedere paragrafo 5.1).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età tra i 15 e 25 anni in seguito alla vaccinazione con Cervarix e sulla immunogenicità del vaccino in bambine e donne di età tra i 10 e i 25 anni.

Vedere paragrafo 5.1 per le informazioni sulle prove che supportano l'efficacia di Cervarix nella prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina associate al virus dell'HPV-16 e/o al virus dell'HPV-18.

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La schedula di vaccinazione raccomandata è 0, 1, 6 mesi.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione di 3 dosi con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Bambine di età inferiore ai 10 anni: Cervarix non è indicato per l'impiego in bambine di età inferiore ai 10 anni a causa dell'assenza di dati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, deve essere sempre immediatamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Cervarix non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

La vaccinazione non sostituisce il regolare screening della cervice uterina e l'adozione delle precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e le malattie a trasmissione sessuale.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix protegge contro la malattia causata dal virus dell'HPV tipi 16 e 18. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare il cancro della cervice dell'utero e pertanto il routinario screening della cervice uterina rimane di importanza fondamentale e deve seguire le raccomandazioni locali.

Cervarix non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina, della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) o di ogni altra lesione già instaurata correlata al virus dell'HPV.

Cervarix non previene le lesioni correlate al virus dell'HPV in donne che al tempo della vaccinazione erano già infette dai virus HPV-16 o HPV-18.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state valutate.

Non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con deficienza della risposta immunitaria come i pazienti infetti da HIV o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare la intercambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelli sviluppati a seguito della sola somministrazione di Cervarix. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (vaccino HAB).

La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix (vaccino HAB) non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica dei titoli anticorpali anti HBS era ridotta in caso di co-somministrazione ma il significato clinico di questa osservazione non è noto poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La proporzione di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS \geq 10mUI/ml era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per il solo Twinrix.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi di efficacia clinica, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Come con altri vaccini ci si può attendere che, in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo, non si raggiunga una risposta adeguata.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico precedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, sono stati segnalati un totale di 1.737 casi di gravidanza, in 870 dei quali era stato somministrato Cervarix. Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Questi dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Pertanto la vaccinazione deve essere posticipata fino al termine della gravidanza.

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 soggetti mentre 13.811 soggetti hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di effetti indesiderati gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli effetti indesiderati sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggioranza di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

Non comuni: capogiri

Patologie gastrointestinali:

Comuni: sintomi gastrointestinali, inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: prurito, rash cutaneo, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comuni: mialgia

Comuni: artralgia

Infezioni e infestazioni:

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento

Comuni: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Non comuni: altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, parestesia locale.

Un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con un'infezione da HPV, pregressa o in corso, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

Sorveglianza post-marketing

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare la loro frequenza in maniera attendibile.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema

Patologie del sistema nervoso

Sincope o risposte vasovagali alla iniezione, associate qualche volta a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capsido dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

I virus HPV-16 e HPV-18 sono responsabili approssimativamente del 70% dei casi di cancro della cervice uterina nel mondo.

Studi clinici

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18. L'endpoint secondario riguardava la persistenza dell'infezione a 12 mesi.

La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 è stata impiegata negli studi clinici come surrogato del cancro della cervice uterina.

Il termine "lesioni precancerose della cervice uterina" nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3).

Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (95% IC: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Efficacia profilattica in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio 008 le analisi primarie di efficacia sono state condotte nella coorte vaccinata totale (TVC-1). Questa coorte comprendeva solo donne che all'entrata nello studio risultavano negative al DNA del virus dell'HPV e sieronegative ai tipi relativi di HPV (HPV-16 o HPV-18) e che avevano ricevuto almeno una dose di Cervarix o di controllo. Le donne con citologia di grado elevato o mancante (0,5%) sono state escluse dall'analisi di efficacia.

Complessivamente, il 74,0% delle donne arruolate era naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 all'entrata nello studio.

L'efficacia di Cervarix nella prevenzione del CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18, valutata fino a 15 mesi dall'ultima dose di vaccino o di controllo così come i tassi di infezione persistente a 12 mesi nella coorte TVC-1, sono presentati nella tabella sottostante:

| Studio 008 | Cervarix | | Controllo | | Efficacia (97,9% IC) |
|---|----------|----|-----------|----|-------------------------|
| | N | n | N | n | |
| CIN2+ (endpoint primario) | | | | | |
| HPV-16 e/o 18* | 7788 | 2 | 7838 | 21 | 90,4 (53,4; 99,3) |
| HPV-16 | 6701 | 1 | 6717 | 15 | 93,3 (47,0; 99,9) |
| HPV-18 | 7221 | 1 | 7258 | 6 | 83,3 (<0,0; 99,9) |
| infezione persistente a 12 mesi (endpoint secondario) | | | | | |
| HPV-16 e/o 18* | 3386 | 11 | 3437 | 46 | 75,9 (47,7; 90,2) |
| HPV-16 | 2945 | 7 | 2972 | 35 | 79,9 (48,3; 93,8) |
| HPV-18 | 3143 | 4 | 3190 | 12 | 66,2 (<0,0; 94,0) |
| N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo della coorte TVC-1 n = numero di casi *endpoints specificati nel protocollo | | | | | |

Tutti gli endpoints hanno raggiunto la significatività statistica per HPV-16. Per HPV-18, la differenza tra il gruppo del vaccino e il gruppo di controllo non è risultata statisticamente significativa per il CIN2+ e per la persistenza dell'infezione a 12 mesi (coorte TVC-1). Tuttavia, in un'analisi pre-stabilita (TVC-2), identica all'analisi TVC-1 tranne che per l'esclusione di donne con citologia anormale all'entrata nello studio, l'endpoint di persistenza dell'infezione a 12 mesi per HPV-18 ha raggiunto la significatività statistica con un'efficacia del vaccino pari a 89,9% (97,9% IC: 11,3 - 99,9). Nel gruppo del vaccino è stato osservato un caso contro i 10 casi osservati nel gruppo di controllo.

Parecchie lesioni classificate CIN2+ contenevano diversi tipi oncogeni (compresi i tipi di HPV non presenti nel vaccino). È stata condotta un'ulteriore analisi per determinare l'efficacia del vaccino nei confronti delle lesioni con probabile associazione causale all'HPV-16 e/o all'HPV-18. Quest'analisi post-hoc (assegnazione di un caso clinico) ha stabilito un'associazione causale di un tipo di HPV con la corrispondente lesione sulla base della presenza del tipo di HPV nei campioni citologici precedenti al rilevamento della lesione. Sulla base di questa assegnazione di caso clinico, l'analisi ha escluso 3 casi di CIN2+ (2 nel gruppo del vaccino e 1 nel gruppo di controllo) che non sono stati considerati come causalmente associati alle infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio. Sulla base di questa analisi non si sono verificati casi nel gruppo del vaccino mentre si sono verificati 20 casi nel gruppo di controllo (efficacia 100%; 97,9% IC: 74,2 - 100).

Efficacia profilattica nelle donne con infezione pregressa o in corso

Non c'è alcuna evidenza di protezione dalla malattia causata dai tipi di virus dell'HPV per i quali i soggetti risultavano positivi al DNA all'entrata nello studio. Tuttavia, i soggetti già infettati prima della vaccinazione da uno dei tipi di HPV correlati al vaccino, sono risultati protetti dalla malattia causata dal tipo di HPV rimanente.

Nello studio 008, circa il 26% delle donne presentava evidenza di infezione in corso e/o precedente. Il 20% delle donne presentava evidenza di un'infezione precedente (es. sieropositive all'HPV-16 e/o all'HPV-18). Il 7% delle donne erano infette al momento della vaccinazione (es. positive al DNA dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18); solo lo 0,5% di queste era risultato positivo al DNA di entrambi i tipi.

Immunogenicità

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.

La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.303 donne di età dai 10 ai 55 anni.

Negli studi clinici, il 99,9% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la dose 1. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese ed hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino alla fine del periodo di follow-up (76° mese). Al termine del periodo di follow-up le GMT sia per HPV-16 che per HPV-18 erano ancora almeno 11 volte superiori

ai titoli osservati in donne che avevano contratto precedentemente l'infezione ma nelle quali essa era stata eliminata e più del 98% delle donne erano ancora sieropositive ad entrambi gli antigeni. Nello studio 008, l'immunogenicità al 7° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. Tuttavia, tutti i soggetti sono rimasti sieropositivi ad entrambi i tipi durante tutta la fase di follow-up (fino al 18° mese) mantenendo livelli anticorpali ad un ordine di grandezza superiore a quelli riscontrati dopo un'infezione naturale.

Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In due studi clinici condotti in bambine ed adolescenti di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni. Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix può essere estesa alla fascia di età compresa tra i 10 e i 14 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano secreti nel latte materno umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio diidrogeno fosfato diidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia i dati di stabilità disponibili indicano che Cervarix in confezione monodose rimane stabile e può essere somministrato nel caso sia rimasto fuori dal frigorifero fino a tre giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad un giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in un flacone (vetro tipo I) per 1 dose con un tappo (gomma butilica) in confezioni da 1, 10 e 100.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione del flacone si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto del flacone deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile, multidose

Vaccino contro il Papilloma Virus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

| | |
|--|----------------|
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |

¹Papilloma Virus umano = HPV

²adiuvato con AS04 contenente:

| | |
|---|----------------|
| 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) ³ | 50 microgrammi |
|---|----------------|

| | |
|--|--|
| ³ adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |
|--|--|

⁴Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero di dosi per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida. Durante la conservazione può essere osservato un fine deposito bianco con un supernatante chiaro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino per la prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina e del cancro della cervice uterina legato causalmente al Papilloma Virus umano (HPV) tipo 16 e 18 (vedere paragrafo 5.1).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età tra i 15 e 25 anni in seguito alla vaccinazione con Cervarix e sulla immunogenicità del vaccino in bambine e donne di età tra i 10 e i 25 anni.

Vedere paragrafo 5.1 per le informazioni sulle prove che supportano l'efficacia di Cervarix nella prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina associate al virus dell'HPV-16 e/o al virus dell'HPV-18.

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La schedula di vaccinazione raccomandata è 0, 1, 6 mesi.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione di 3 dosi con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Bambine di età inferiore ai 10 anni: Cervarix non è indicato per l'impiego in bambine di età inferiore ai 10 anni a causa dell'assenza di dati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, deve essere sempre immediatamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Cervarix non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

La vaccinazione non sostituisce il regolare screening della cervice uterina e l'adozione delle precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e le malattie a trasmissione sessuale.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix protegge contro la malattia causata dal virus dell'HPV tipi 16 e 18. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare il cancro della cervice dell'utero e pertanto il routinario screening della cervice uterina rimane di importanza fondamentale e deve seguire le raccomandazioni locali.

Cervarix non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina, della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) o di ogni altra lesione già instaurata correlata al virus dell'HPV.

Cervarix non previene le lesioni correlate al virus dell'HPV in donne che al tempo della vaccinazione erano già infette dai virus HPV-16 o HPV-18.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state valutate.

Non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con deficienza della risposta immunitaria come i pazienti infetti da HIV o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare la interscambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelli sviluppati a seguito della sola somministrazione di Cervarix. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (vaccino HAB).

La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix (vaccino HAB) non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica dei titoli anticorpali anti HBS era ridotta in caso di co-somministrazione ma il significato clinico di questa osservazione non è noto poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La proporzione di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS \geq 10mUI/ml era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per il solo Twinrix.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi di efficacia clinica, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Come con altri vaccini ci si può attendere che, in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo, non si raggiunga una risposta adeguata.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico precedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, sono stati segnalati un totale di 1.737 casi di gravidanza, in 870 dei quali era stato somministrato Cervarix.

Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Questi dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Pertanto la vaccinazione deve essere posticipata fino al termine della gravidanza.

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 soggetti mentre 13.811 soggetti hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di effetti indesiderati gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli effetti indesiderati sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggioranza di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

Non comuni: capogiri

Patologie gastrointestinali:

Comuni: sintomi gastrointestinali, inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: prurito, rash cutaneo, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comuni: mialgia

Comuni: artralgia

Infezioni e infestazioni:

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento

Comuni: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Non comuni: altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, parestesia locale.

Un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con un'infezione da HPV, pregressa o in corso, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

Sorveglianza post-marketing

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare la loro frequenza in maniera attendibile.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema

Patologie del sistema nervoso

Sincope o risposte vasovagali alla iniezione, associate qualche volta a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capsido dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

I virus HPV-16 e HPV-18 sono responsabili approssimativamente del 70% dei casi di cancro della cervice uterina nel mondo.

Studi clinici

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18. L'endpoint secondario riguardava la persistenza dell'infezione a 12 mesi.

La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 è stata impiegata negli studi clinici come surrogato del cancro della cervice uterina.

Il termine "lesioni precancerose della cervice uterina" nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3).

Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (95% IC: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Efficacia profilattica in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio 008 le analisi primarie di efficacia sono state condotte nella coorte vaccinata totale (TVC-1). Questa coorte comprendeva solo donne che all'entrata nello studio risultavano negative al DNA del virus dell'HPV e sieronegative ai tipi relativi di HPV (HPV-16 o HPV-18) e che avevano ricevuto almeno una dose di Cervarix o di controllo. Le donne con citologia di grado elevato o mancante (0,5%) sono state escluse dall'analisi di efficacia.

Complessivamente, il 74,0% delle donne arruolate era naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 all'entrata nello studio.

L'efficacia di Cervarix nella prevenzione del CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18, valutata fino a 15 mesi dall'ultima dose di vaccino o di controllo così come i tassi di infezione persistente a 12 mesi nella coorte TVC-1, sono presentati nella tabella sottostante:

| Studio 008 | Cervarix | | Controllo | | Efficacia (97,9% IC) |
|---|----------|----|-----------|----|-------------------------|
| | N | n | N | n | |
| CIN2+ (endpoint primario) | | | | | |
| HPV-16 e/o 18* | 7788 | 2 | 7838 | 21 | 90,4 (53,4; 99,3) |
| HPV-16 | 6701 | 1 | 6717 | 15 | 93,3 (47,0; 99,9) |
| HPV-18 | 7221 | 1 | 7258 | 6 | 83,3 (<0,0; 99,9) |
| infezione persistente a 12 mesi (endpoint secondario) | | | | | |
| HPV-16 e/o 18* | 3386 | 11 | 3437 | 46 | 75,9 (47,7; 90,2) |
| HPV-16 | 2945 | 7 | 2972 | 35 | 79,9 (48,3; 93,8) |
| HPV-18 | 3143 | 4 | 3190 | 12 | 66,2 (<0,0; 94,0) |
| N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo della coorte TVC-1 n = numero di casi *endpoints specificati nel protocollo | | | | | |

Tutti gli endpoints hanno raggiunto la significatività statistica per HPV-16. Per HPV-18, la differenza tra il gruppo del vaccino e il gruppo di controllo non è risultata statisticamente significativa per il CIN2+ e per la persistenza dell'infezione a 12 mesi (coorte TVC-1)

Tuttavia, in un'analisi pre-stabilita (TVC-2), identica all'analisi TVC-1 tranne che per l'esclusione di donne con citologia anormale all'entrata nello studio, l'endpoint di persistenza dell'infezione a 12 mesi per HPV-18 ha raggiunto la significatività statistica con un'efficacia del vaccino pari a 89,9% (97,9% IC: 11,3 - 99,9). Nel gruppo del vaccino è stato osservato un caso contro i 10 casi osservati nel gruppo di controllo.

Parecchie lesioni classificate CIN2+ contenevano diversi tipi oncogeni (compresi i tipi di HPV non presenti nel vaccino). E' stata condotta un'ulteriore analisi per determinare l'efficacia del vaccino nei confronti delle lesioni con probabile associazione causale all'HPV-16 e/o all'HPV-18. Quest'analisi post-hoc (assegnazione di un caso clinico) ha stabilito un'associazione causale di un tipo di HPV con la corrispondente lesione sulla base della presenza del tipo di HPV nei campioni citologici precedenti al rilevamento della lesione. Sulla base di questa assegnazione di caso clinico, l'analisi ha escluso 3 casi di CIN2+ (2 nel gruppo del vaccino e 1 nel gruppo di controllo) che non sono stati considerati come causalmente associati alle infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio. Sulla base di questa analisi non si sono verificati casi nel gruppo del vaccino mentre si sono verificati 20 casi nel gruppo di controllo (efficacia 100%; 97,9% IC: 74,2 - 100).

Efficacia profilattica nelle donne con infezione pregressa o in corso

Non c'è alcuna evidenza di protezione dalla malattia causata dai tipi di virus dell'HPV per i quali i soggetti risultavano positivi al DNA all'entrata nello studio. Tuttavia, i soggetti già infettati prima della vaccinazione da uno dei tipi di HPV correlati al vaccino, sono risultati protetti dalla malattia causata dal tipo di HPV rimanente.

Nello studio 008, circa il 26% delle donne presentava evidenza di infezione in corso e/o precedente. Il 20% delle donne presentava evidenza di un'infezione precedente (es. sieropositive all'HPV-16 e/o all'HPV-18). Il 7% delle donne erano infette al momento della vaccinazione (es. positive al DNA dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18); solo lo 0,5% di queste era risultato positivo al DNA di entrambi i tipi.

Immunogenicità

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.

La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.303 donne di età dai 10 ai 55 anni.

Negli studi clinici, il 99,9% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la dose 1. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese ed hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino alla fine del periodo di follow-up (76° mese). Al termine del periodo di follow-up le GMT sia per HPV-16 che per HPV-18 erano ancora almeno 11 volte superiori

ai titoli osservati in donne che avevano contratto precedentemente l'infezione ma nelle quali essa era stata eliminata e più del 98% delle donne erano ancora sieropositive ad entrambi gli antigeni. Nello studio 008, l'immunogenicità al 7° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. Tuttavia, tutti i soggetti sono rimasti sieropositivi ad entrambi i tipi durante tutta la fase di follow-up (fino al 18° mese) mantenendo livelli anticorpali ad un ordine di grandezza superiore a quelli riscontrati dopo un'infezione naturale.

Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In due studi clinici condotti in bambine ed adolescenti di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni. Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix può essere estesa alla fascia di età compresa tra i 10 e i 14 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano secreti nel latte materno umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro (NaCl)
Sodio diidrogeno fosfato diidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Si raccomanda l'utilizzo immediato dopo la prima apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore esso deve essere scartato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in un flacone (vetro tipo I) per 2 dosi con un tappo (gomma butilica) in confezioni da 1, 10 e 100.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione del flacone si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto del flacone deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Quando viene utilizzato il flacone multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere aspirata utilizzando un ago e una siringa sterili; devono essere prese precauzioni in modo da evitare la contaminazione del contenuto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile in siringa pre-riempita
Vaccino contro il Papilloma Virus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

| | |
|--|----------------|
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |

¹Papilloma Virus umano = HPV

²adiuvato con AS04 contenente:

| | |
|--|----------------|
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL) ³ | 50 microgrammi |
|--|----------------|

| | |
|--|--|
| ³ adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |
|--|--|

⁴Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Sospensione bianca torbida. Durante la conservazione può essere osservato un fine deposito bianco con un supernatante chiaro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino per la prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina e del cancro della cervice uterina legato causalmente al Papilloma Virus umano (HPV) tipo 16 e 18 (vedere paragrafo 5.1).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età tra i 15 e 25 anni in seguito alla vaccinazione con Cervarix e sulla immunogenicità del vaccino in bambine e donne di età tra i 10 e i 25 anni.

Vedere paragrafo 5.1 per le informazioni sulle prove che supportano l'efficacia di Cervarix nella prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina associate al virus dell'HPV-16 e/o al virus dell'HPV-18.

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La schedula di vaccinazione raccomandata è 0, 1, 6 mesi.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione di 3 dosi con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Bambine di età inferiore ai 10 anni: Cervarix non è indicato per l'impiego in bambine di età inferiore ai 10 anni a causa dell'assenza di dati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, deve essere sempre immediatamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Cervarix non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

La vaccinazione non sostituisce il regolare screening della cervice uterina e l'adozione delle precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e le malattie a trasmissione sessuale.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix protegge contro la malattia causata dal virus dell'HPV tipi 16 e 18. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare il cancro della cervice dell'utero e pertanto il routinario screening della cervice uterina rimane di importanza fondamentale e deve seguire le raccomandazioni locali.

Cervarix non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina, della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) o di ogni altra lesione già instaurata correlata al virus dell'HPV.

Cervarix non previene le lesioni correlate al virus dell'HPV in donne che al tempo della vaccinazione erano già infette dai virus HPV-16 o HPV-18.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state valutate.

Non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con deficienza della risposta immunitaria come i pazienti infetti da HIV o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare la interscambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelli sviluppati a seguito della sola somministrazione di Cervarix. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (vaccino HAB).

La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix (vaccino HAB) non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica dei titoli anticorpali anti HBS era ridotta in caso di co-somministrazione ma il significato clinico di questa osservazione non è noto poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La proporzione di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS \geq 10mUI/ml era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per il solo Twinrix.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi di efficacia clinica, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Come con altri vaccini ci si può attendere che, in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo, non si raggiunga una risposta adeguata.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico precedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, sono stati segnalati un totale di 1.737 casi di gravidanza, in 870 dei quali era stato somministrato Cervarix. Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Questi dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Pertanto la vaccinazione deve essere posticipata fino al termine della gravidanza.

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 soggetti mentre 13.811 soggetti hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di effetti indesiderati gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli effetti indesiderati sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggioranza di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

Non comuni: capogiri

Patologie gastrointestinali:

Comuni: sintomi gastrointestinali, inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: prurito, rash cutaneo, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comuni: mialgia

Comuni: artralgia

Infezioni e infestazioni:

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento

Comuni: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Non comuni: altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, parestesia locale.

Un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con un'infezione da HPV, pregressa o in corso, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

Sorveglianza post-marketing

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare la loro frequenza in maniera attendibile.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema

Patologie del sistema nervoso

Sincope o risposte vasovagali alla iniezione, associate qualche volta a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capside dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

I virus HPV-16 e HPV-18 sono responsabili approssimativamente del 70% dei casi di cancro della cervice uterina nel mondo.

Studi clinici

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18. L'endpoint secondario riguardava la persistenza dell'infezione a 12 mesi.

La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 è stata impiegata negli studi clinici come surrogato del cancro della cervice uterina.

Il termine "lesioni precancerose della cervice uterina" nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3).

Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (95% IC: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Efficacia profilattica in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio 008 le analisi primarie di efficacia sono state condotte nella coorte vaccinata totale (TVC-1). Questa coorte comprendeva solo donne che all'entrata nello studio risultavano negative al DNA del virus dell'HPV e sieronegative ai tipi relativi di HPV (HPV-16 o HPV-18) e che avevano ricevuto almeno una dose di Cervarix o di controllo. Le donne con citologia di grado elevato o mancante (0,5%) sono state escluse dall'analisi di efficacia.

Complessivamente, il 74,0% delle donne arruolate era naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 all'entrata nello studio.

L'efficacia di Cervarix nella prevenzione del CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18, valutata fino a 15 mesi dall'ultima dose di vaccino o di controllo così come i tassi di infezione persistente a 12 mesi nella coorte TVC-1, sono presentati nella tabella sottostante:

| Studio 008 | Cervarix | | Controllo | | Efficacia (97,9% IC) |
|---|----------|----|-----------|----|-------------------------|
| | N | n | N | n | |
| CIN2+ (endpoint primario) | | | | | |
| HPV-16 e/o 18* | 7788 | 2 | 7838 | 21 | 90,4 (53,4; 99,3) |
| HPV-16 | 6701 | 1 | 6717 | 15 | 93,3 (47,0; 99,9) |
| HPV-18 | 7221 | 1 | 7258 | 6 | 83,3 (<0,0; 99,9) |
| infezione persistente a 12 mesi (endpoint secondario) | | | | | |
| HPV-16 e/o 18* | 3386 | 11 | 3437 | 46 | 75,9 (47,7; 90,2) |
| HPV-16 | 2945 | 7 | 2972 | 35 | 79,9 (48,3; 93,8) |
| HPV-18 | 3143 | 4 | 3190 | 12 | 66,2 (<0,0; 94,0) |
| N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo della coorte TVC-1 n = numero di casi *endpoints specificati nel protocollo | | | | | |

Tutti gli endpoints hanno raggiunto la significatività statistica per HPV-16. Per HPV-18, la differenza tra il gruppo del vaccino e il gruppo di controllo non è risultata statisticamente significativa per il CIN2+ e per la persistenza dell'infezione a 12 mesi (coorte TVC-1)

Tuttavia, in un'analisi pre-stabilita (TVC-2), identica all'analisi TVC-1 tranne che per l'esclusione di donne con citologia anormale all'entrata nello studio, l'endpoint di persistenza dell'infezione a 12 mesi per HPV-18 ha raggiunto la significatività statistica con un'efficacia del vaccino pari a 89,9% (97,9% IC: 11,3 - 99,9). Nel gruppo del vaccino è stato osservato un caso contro i 10 casi osservati nel gruppo di controllo.

Parecchie lesioni classificate CIN2+ contenevano diversi tipi oncogeni (compresi i tipi di HPV non presenti nel vaccino). E' stata condotta un'ulteriore analisi per determinare l'efficacia del vaccino nei confronti delle lesioni con probabile associazione causale all'HPV-16 e/o all'HPV-18. Quest'analisi post-hoc (assegnazione di un caso clinico) ha stabilito un'associazione causale di un tipo di HPV con la corrispondente lesione sulla base della presenza del tipo di HPV nei campioni citologici precedenti al rilevamento della lesione. Sulla base di questa assegnazione di caso clinico, l'analisi ha escluso 3 casi di CIN2+ (2 nel gruppo del vaccino e 1 nel gruppo di controllo) che non sono stati considerati come causalmente associati alle infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio. Sulla base di questa analisi non si sono verificati casi nel gruppo del vaccino mentre si sono verificati 20 casi nel gruppo di controllo (efficacia 100%; 97,9% IC: 74,2 - 100).

Efficacia profilattica nelle donne con infezione progressa o in corso

Non c'è alcuna evidenza di protezione dalla malattia causata dai tipi di virus dell'HPV per i quali i soggetti risultavano positivi al DNA all'entrata nello studio. Tuttavia, i soggetti già infettati prima della vaccinazione da uno dei tipi di HPV correlati al vaccino, sono risultati protetti dalla malattia causata dal tipo di HPV rimanente.

Nello studio 008, circa il 26% delle donne presentava evidenza di infezione in corso e/o precedente. Il 20% delle donne presentava evidenza di un'infezione precedente (es. sieropositive all'HPV-16 e/o all'HPV-18). Il 7% delle donne erano infette al momento della vaccinazione (es. positive al DNA dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18); solo lo 0,5% di queste era risultato positivo al DNA di entrambi i tipi.

Immunogenicità

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.

La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.303 donne di età dai 10 ai 55 anni.

Negli studi clinici, il 99,9% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la dose 1. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese ed hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino alla fine del periodo di follow-up (76° mese). Al termine del periodo di follow-up le GMT sia per HPV-16 che per HPV-18 erano ancora almeno 11 volte superiori ai titoli osservati in donne che avevano contratto precedentemente l'infezione ma nelle quali essa era stata eliminata e più del 98% delle donne erano ancora sieropositive ad entrambi gli antigeni. Nello studio 008, l'immunogenicità al 7° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. Tuttavia, tutti i soggetti sono rimasti sieropositivi ad entrambi i tipi durante tutta la fase di follow-up (fino al 18° mese) mantenendo livelli anticorpali ad un ordine di grandezza superiore a quelli riscontrati dopo un'infezione naturale.

Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In due studi clinici condotti in bambine ed adolescenti di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni. Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix può essere estesa alla fascia di età compresa tra i 10 e i 14 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano secreti nel latte materno umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro (NaCl)
Sodio diidrogeno fosfato diidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia i dati di stabilità disponibili indicano che Cervarix in confezione monodose rimane stabile e può essere somministrato nel caso sia rimasto fuori dal frigorifero fino a tre giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad un giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa pre-riempita (vetro tipo I) con un tappo a pistone (gomma butilica) con o senza aghi in confezioni da 1 e 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione della siringa si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

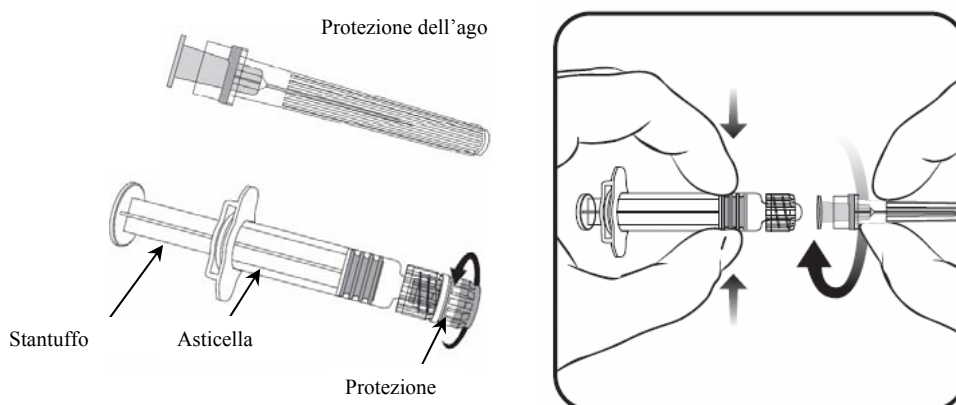
Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto della siringa deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino presentato in siringa preriempita

Ago

Siringa



1. Tenendo la siringa in una mano dall'**asticella** (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura)
3. Rimuovere la protezione dell'ago, che in qualche occasione può essere un po' dura.
4. Somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/419/004

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Parc de la Noire Epine
rue Fleming
20-1300 Wavre
Belgium

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Les Isnes
rue Louis Genonceau, 13
BE-5023 Gembloux
Belgium

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, sia predisposto ed in funzione da prima e durante la commercializzazione del prodotto.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan - RMP)

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella

versione 2 del piano di gestione del rischio (RMP) presentato nel Modulo 1.8.2 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, e ad effettuare ogni successivo aggiornamento del RMP concordato con il Comitato di valutazione dei medicinali per uso umano (CHMP).

In accordo alla linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, l'aggiornamento del RMP deve essere presentato congiuntamente al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- Ogni volta che si ottiene una nuova informazione che può avere un impatto sulle Specifiche attinenti alla Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione dei rischi
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un obiettivo importante (di farmacovigilanza o di minimizzazione dei rischi)
- Ad ogni richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
FLACONE MONODOSE, CONFEZIONE DA 1, 10, 100**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile
Vaccino contro il Papilloma Virus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI
ATTIVI**

1 dose (0,5 ml) contiene:

| | |
|--|--|
| Proteina ^{1,2} L1 dell'HPV tipo 16 | 20 microgrammi |
| Proteina ^{1,2} L1 dell'HPV tipo 18 | 20 microgrammi |
| ¹ adiuvato con AS04 contenente: | |
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) ² | 50 microgrammi |
| ² adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
1 flacone
1 dose (0,5 ml)

10 flaconi
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 flaconi
100 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire secondo le disposizioni locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/419/001 – confezione da 1

EU/1/07/419/002 – confezione da 10

EU/1/07/419/003 – confezione da 100

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
FLACONE MULTIDOSE, CONFEZIONE DA 1, 10, 100**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile, multidose
Vaccino contro il Papilloma Virus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI
ATTIVI**

1 dose (0,5 ml) contiene:

| | |
|--|--|
| Proteina ^{1,2} L1 dell'HPV tipo 16 | 20 microgrammi |
| Proteina ^{1,2} L1 dell'HPV tipo 18 | 20 microgrammi |
| ¹ adiuvato con AS04 contenente: | |
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) ² | 50 microgrammi |
| ² adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
1 flacone
2 dosi (1 ml)

10 flaconi
10 x 2 dosi (1 ml)

100 flaconi
100 x 2 dosi (1 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, utilizzare immediatamente o entro 6 ore se conservato in frigorifero

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire secondo le disposizioni locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/419/010 – confezione da 1

EU/1/07/419/011 – confezione da 10

EU/1/07/419/012 – confezione da 100

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
SIRINGA PRE-RIEMPITA CON O SENZA AGO, CONFEZIONE DA 1, 10**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile in una siringa pre-riempita
Vaccino contro il Papilloma Virus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI
ATTIVI**

1 dose (0,5 ml) contiene:

| | |
|--|--|
| Proteina ^{1,2} L1 dell'HPV tipo 16 | 20 microgrammi |
| Proteina ^{1,2} L1 dell'HPV tipo 18 | 20 microgrammi |
| ¹ adiuvato con AS04 contenente: | |
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipide A (MPL) ² | 50 microgrammi |
| ² adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita
1 siringa pre-riempita
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe pre-riempite
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 siringa pre-riempita + 1 ago
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe pre-riempite + 10 aghi
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 siringa pre-riempita + 2 aghi
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe pre-riempite + 20 aghi
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire secondo le disposizioni locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/419/008 – confezione da 1 senza ago
EU/1/07/419/009 – confezione da 10 senza ago
EU/1/07/419/004 – confezione da 1 con 1 ago
EU/1/07/419/006 – confezione da 10 con 10 aghi
EU/1/07/419/005 – confezione da 1 con 2 aghi
EU/1/07/419/007 – confezione da 10 con 20 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONE MONODOSE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cervarix
Sospensione iniettabile

I.M.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONE MULTIDOSE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cervarix
Sospensione iniettabile

I.M.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 dosi (1 ml)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DELLA SIRINGA PRE-RIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cervarix
Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

I.M.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Cervarix sospensione iniettabile

Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cervarix e a che cosa serve
2. Prima di usare Cervarix
3. Come usare Cervarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cervarix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CERVARIX E A CHE COSA SERVE

Cervarix è un vaccino sviluppato per proteggere le donne dalle malattie causate dall'infezione da Papillomavirus umano (HPV) di tipo 16 e 18.

Queste malattie comprendono:

- cancro cervicale (cancro della cervice cioè nella parte inferiore dell'utero),
- lesioni cervicali pre-cancerose (modifiche nelle cellule della cervice che comportano il rischio di evolversi in cancro).

Cervarix non protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano. I tipi 16 e 18 di HPV sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale.

Quando una donna viene vaccinata con Cervarix, il sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) produce anticorpi contro i ceppi di HPV 16 e 18. Cervarix ha dimostrato negli studi clinici di prevenire le malattie correlate all'infezione da HPV tipi 16 e 18 in donne di età dai 15 ai 25 anni. Cervarix stimola la produzione di anticorpi anche in ragazze di età dai 10 ai 14 anni.

Cervarix non è infettivo e pertanto non può causare le malattie correlate all'infezione da HPV.

Cervarix non cura le malattie correlate all'infezione da HPV già presenti al momento della vaccinazione.

Cervarix deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. PRIMA DI USARE CERVARIX

Non usi Cervarix se

la persona che deve essere vaccinata:

- è allergica (ipersensibile) ad uno qualsiasi dei principi attivi o a uno qualsiasi dei componenti di Cervarix. Le sostanze attive e ogni altro componente di Cervarix sono elencati alla fine del foglio illustrativo (vedere paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere una reazione cutanea pruriginosa, sensazione di respiro corto e gonfiore del viso o della lingua;

- è affetta da una infezione grave con febbre alta. Può essere necessario rimandare la vaccinazione fino a quando sia stata ottenuta la guarigione. Una infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe rappresentare un problema, ma ne parli prima con il medico.

Faccia particolare attenzione con Cervarix

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata:

- ha un problema di sanguinamento o presenta facilmente lividi;
- ha una qualsiasi malattia che riduce la sua resistenza alle infezioni come l'infezione da HIV.

Come tutti i vaccini, Cervarix può non proteggere completamente tutte le persone che sono vaccinate.

Cervarix non protegge dalle malattie causate dall'infezione con HPV dei tipi 16 o 18 se le persone sono già infettate dal Papillomavirus umano di tipo 16 e 18 al tempo della vaccinazione.

Anche se la vaccinazione può proteggere contro il cancro della cervice uterina, essa non sostituisce il regolare controllo della cervice uterina. La persona che deve essere vaccinata deve continuare a seguire i consigli del medico sullo striscio vaginale/Pap test (test per controllare i cambiamenti delle cellule della cervice causati dall'infezione da HPV) e sulle misure di prevenzione e di protezione.

Dato che Cervarix non la protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano, la persona che deve essere vaccinata deve continuare ad adottare le appropriate precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e contro le malattie sessualmente trasmissibili.

Cervarix non la protegge contro altre malattie non causate dal Papillomavirus umano.

La durata della protezione successiva alla vaccinazione è attualmente sconosciuta. Negli studi clinici è stata osservata una protezione prolungata in donne di età dai 15 ai 25 anni fino a 6,4 anni dopo la prima dose. La necessità di una dose di richiamo non è stata indagata.

Uso di Cervarix con altri medicinali

Cervarix può essere somministrato con un altro vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), o con un vaccino combinato contenente epatite A ed epatite B, in un sito di iniezione distinto (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Cervarix può non raggiungere un effetto ottimale se impiegato con altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario.

Negli studi clinici, i contraccettivi orali (es. la pillola) non hanno ridotto la protezione ottenuta con Cervarix.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o è stata vaccinata di recente con qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

I dati riguardanti l'uso di Cervarix in gravidanza sono insufficienti. Se la gravidanza si verifica durante il ciclo di vaccinazione, consulti il medico. Si raccomanda di rimandare la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

Chieda consiglio al medico circa l'allattamento al seno prima di usare Cervarix.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non esistono informazioni circa i possibili effetti di Cervarix sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

3. COME USARE CERVARIX

Il medico o l'infermiere somministrerà Cervarix mediante iniezione intramuscolare nella parte superiore del braccio.

Cervarix è indicato per donne dall'età di 10 anni in poi. Verranno somministrate dal medico o dall'infermiere un totale di tre iniezioni secondo la seguente schedula:

Prima iniezione: ad una data prefissata

Seconda iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione

Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se necessario, la schedula di vaccinazione può essere più flessibile. Parli con il medico per maggiori informazioni.

Quando Cervarix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che Cervarix (e non un altro vaccino contro il virus HPV) venga somministrato per il ciclo completo di vaccinazione di 3 dosi.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

Se dimentica una visita per le somministrazioni successive di Cervarix:

E' importante che lei segua le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere circa le visite per le somministrazioni successive. Se dimentica di tornare per la somministrazione alla data fissata, chiedi consiglio al medico.

Se non termina il ciclo completo di vaccinazione di tre iniezioni, può non ottenere la risposta e la protezione ottimali.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cervarix può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Cervarix sono:

- ◆ Molto comuni (più frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino):
 - dolore o fastidio al sito di iniezione
 - arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
 - mal di testa
 - dolore muscolare, risentimento o debolezza muscolare (non causate da esercizio fisico)
 - stanchezza
- ◆ Comuni (meno frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 100):
 - sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
 - prurito, arrossamento della pelle, orticaria
 - dolore alle articolazioni
 - febbre (temperatura uguale o superiore a 38°C)
- ◆ Non comuni (meno frequenti di 1 ogni 100 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 1.000)
 - infezioni del tratto respiratorio superiore (infezione del naso, della gola o della trachea)
 - capogiri
 - altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, formicolio o intorpidimento.

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Cervarix includono:

- reazioni allergiche. Queste possono essere riconosciute tramite:
 - eritema pruriginoso alle mani e ai piedi
 - gonfiore agli occhi e al viso
 - difficoltà a respirare o a deglutire
 - improvviso calo della pressione arteriosa e perdita di coscienza
 Queste reazioni avvengono solitamente prima di lasciare lo studio medico. Tuttavia se il bambino avesse uno qualsiasi di questi sintomi si deve contattare urgentemente un medico.
- gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- svenimento talvolta accompagnato da tremore o rigidità.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CERVARIX

Tenere Cervarix fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cervarix dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cervarix

- I principi attivi sono:

| | |
|--|----------------|
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |

¹Papillomavirus umano = HPV

²adiuvato con AS04 contenente:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'- monofosforil lipide A (MPL) ³ | 50 microgrammi |
|---|----------------|

| | |
|--|--|
| ³ adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |
|--|--|

⁴Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate dall'insetto *Trichoplusia ni*.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro (NaCl), sodio diidrogeno fosfato diidrato (NaH₂PO₄·2H₂O) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Cervarix e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile.

Cervarix è una sospensione bianca torbida.

Cervarix è disponibile in flaconi da 1 dose (0,5 ml) in confezioni da 1, 10 e 100 pezzi.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su Cervarix, contatti il rappresentate locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia i dati di stabilità disponibili indicano che Cervarix in confezione monodose rimane stabile e può essere somministrato nel caso sia rimasto fuori dal frigorifero fino a tre giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad un giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C.

Durante la conservazione del flacone si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flacone deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale, prima di effettuare la somministrazione.

In caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Cervarix sospensione iniettabile, multidose

Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cervarix e a che cosa serve
2. Prima di usare Cervarix
3. Come usare Cervarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cervarix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CERVARIX E A CHE COSA SERVE

Cervarix è un vaccino sviluppato per proteggere le donne dalle malattie causate dall'infezione da Papillomavirus umano (HPV) di tipo 16 e 18.

Queste malattie comprendono:

- cancro cervicale (cancro della cervice cioè nella parte inferiore dell'utero),
- lesioni cervicali pre-cancerose (modifiche nelle cellule della cervice che comportano il rischio di evolversi in cancro).

Cervarix non protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano. I tipi 16 e 18 di HPV sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale.

Quando una donna viene vaccinata con Cervarix, il sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) produce anticorpi contro i ceppi di HPV 16 e 18. Cervarix ha dimostrato negli studi clinici di prevenire le malattie correlate all'infezione da HPV tipi 16 e 18 in donne di età dai 15 ai 25 anni. Cervarix stimola la produzione di anticorpi anche in ragazze di età dai 10 ai 14 anni.

Cervarix non è infettivo e pertanto non può causare le malattie correlate all'infezione da HPV.

Cervarix non cura le malattie correlate all'infezione da HPV già presenti al momento della vaccinazione.

Cervarix deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. PRIMA DI USARE CERVARIX

Non usi Cervarix se

la persona che deve essere vaccinata:

- è allergica (ipersensibile) ad uno qualsiasi dei principi attivi o a uno qualsiasi dei componenti di Cervarix. Le sostanze attive e ogni altro componente di Cervarix sono elencati alla fine del foglio illustrativo (vedere paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere una reazione cutanea pruriginosa, sensazione di respiro corto e gonfiore del viso o della lingua;

- è affetta da una infezione grave con febbre alta. Può essere necessario rimandare la vaccinazione fino a quando sia stata ottenuta la guarigione. Una infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe rappresentare un problema, ma ne parli prima con il medico.

Faccia particolare attenzione con Cervarix

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata:

- ha un problema di sanguinamento o presenta facilmente lividi;
- ha una qualsiasi malattia che riduce la sua resistenza alle infezioni come l'infezione da HIV.

Come tutti i vaccini, Cervarix può non proteggere completamente tutte le persone che sono vaccinate.

Cervarix non protegge dalle malattie causate dall'infezione con HPV dei tipi 16 o 18 se le persone sono già infettate dal Papillomavirus umano di tipo 16 e 18 al tempo della vaccinazione.

Anche se la vaccinazione può proteggere contro il cancro della cervice uterina, essa non sostituisce il regolare controllo della cervice uterina. La persona che deve essere vaccinata deve continuare a seguire i consigli del medico sullo striscio vaginale/Pap test (test per controllare i cambiamenti delle cellule della cervice causati dall'infezione da HPV) e sulle misure di prevenzione e di protezione.

Dato che Cervarix non la protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano, la persona che deve essere vaccinata deve continuare ad adottare le appropriate precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e contro le malattie sessualmente trasmissibili.

Cervarix non la protegge contro altre malattie non causate dal Papillomavirus umano.

La durata della protezione successiva alla vaccinazione è attualmente sconosciuta. Negli studi clinici è stata osservata una protezione prolungata in donne di età dai 15 ai 25 anni fino a 6,4 anni dopo la prima dose. La necessità di una dose di richiamo non è stata indagata.

Uso di Cervarix con altri medicinali

Cervarix può essere somministrato con un altro vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), o con un vaccino combinato contenente epatite A ed epatite B, in un sito di iniezione distinto (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Cervarix può non raggiungere un effetto ottimale se impiegato con altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario.

Negli studi clinici, i contraccettivi orali (es. la pillola) non hanno ridotto la protezione ottenuta con Cervarix.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o è stata vaccinata di recente con qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

I dati riguardanti l'uso di Cervarix in gravidanza sono insufficienti. Se la gravidanza si verifica durante il ciclo di vaccinazione, consulti il medico. Si raccomanda di rimandare la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

Chieda consiglio al medico circa l'allattamento al seno prima di usare Cervarix.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non esistono informazioni circa i possibili effetti di Cervarix sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

3. COME USARE CERVARIX

Il medico o l'infermiere somministrerà Cervarix mediante iniezione intramuscolare nella parte superiore del braccio.

Cervarix è indicato per donne dall'età di 10 anni in poi. Verranno somministrate dal medico o dall'infermiere un totale di tre iniezioni secondo la seguente schedula:

Prima iniezione: ad una data prefissata

Seconda iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione

Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se necessario, la schedula di vaccinazione può essere più flessibile. Parli con il medico per maggiori informazioni.

Quando Cervarix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che Cervarix (e non un altro vaccino contro il virus HPV) venga somministrato per il ciclo completo di vaccinazione di 3 dosi.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

Se dimentica una visita per le somministrazioni successive di Cervarix:

E' importante che lei segua le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere circa le visite per le somministrazioni successive. Se dimentica di tornare per la somministrazione alla data fissata, chiedi consiglio al medico.

Se non termina il ciclo completo di vaccinazione di tre iniezioni, può non ottenere la risposta e la protezione ottimali.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cervarix può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Cervarix sono:

- ◆ Molto comuni (più frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino):
 - dolore o fastidio al sito di iniezione
 - arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
 - mal di testa
 - dolore muscolare, risentimento o debolezza muscolare (non causate da esercizio fisico)
 - stanchezza
- ◆ Comuni (meno frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 100):
 - sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
 - prurito, arrossamento della pelle, orticaria
 - dolore alle articolazioni
 - febbre (temperatura uguale o superiore a 38°C)
- ◆ Non comuni (meno frequenti di 1 ogni 100 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 1.000)
 - infezioni del tratto respiratorio superiore (infezione del naso, della gola o della trachea)
 - capogiri
 - altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, formicolio o intorpidimento.

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Cervarix includono:

- reazioni allergiche. Queste possono essere riconosciute tramite:
 - eritema pruriginoso alle mani e ai piedi
 - gonfiore agli occhi e al viso
 - difficoltà a respirare o a deglutire
 - improvviso calo della pressione arteriosa e perdita di coscienza
 Queste reazioni avvengono solitamente prima di lasciare lo studio medico. Tuttavia se il bambino avesse uno qualsiasi di questi sintomi si deve contattare urgentemente un medico.
- gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- svenimento talvolta accompagnato da tremore o rigidità.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CERVARIX

Tenere Cervarix fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cervarix dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Si raccomanda l'utilizzo immediato dopo la prima apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore esso deve essere scartato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cervarix

- I principi attivi sono:

| | |
|--|----------------|
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |

¹Papillomavirus umano = HPV

²adiuvato con AS04 contenente:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'- monofosforyl lipide A (MPL) ³ | 50 microgrammi |
|---|----------------|

| | |
|--|--|
| ³ adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |
|--|--|

⁴Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate dall'insetto *Trichoplusia ni*.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro (NaCl), sodio diidrogeno fosfato diidrato (NaH₂PO₄·2H₂O) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Cervarix e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile.

Cervarix è una sospensione bianca torbida.

Cervarix è disponibile in flaconi da 2 dosi (1 ml) in confezioni da 1, 10 e 100 pezzi.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su Cervarix, contatti il rappresentate locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

România

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

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

Lietuva

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Durante la conservazione del flacone si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flacone deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale, prima di effettuare la somministrazione.

In caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Quando viene utilizzato il flacone multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere aspirata utilizzando un ago e una siringa sterili; devono essere prese precauzioni in modo da evitare la contaminazione del contenuto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Cervarix sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

Vaccino contro il Papillomavirus umano [Tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cervarix e a che cosa serve
2. Prima di usare Cervarix
3. Come usare Cervarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cervarix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CERVARIX E A CHE COSA SERVE

Cervarix è un vaccino sviluppato per proteggere le donne dalle malattie causate dall'infezione da Papillomavirus umano (HPV) di tipo 16 e 18.

Queste malattie comprendono:

- cancro cervicale (cancro della cervice cioè nella parte inferiore dell'utero),
- lesioni cervicali pre-cancerose (modifiche nelle cellule della cervice che comportano il rischio di evolversi in cancro).

Cervarix non protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano. I tipi 16 e 18 di HPV sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro cervicale.

Quando una donna viene vaccinata con Cervarix, il sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) produce anticorpi contro i ceppi di HPV 16 e 18. Cervarix ha dimostrato negli studi clinici di prevenire le malattie correlate all'infezione da HPV tipi 16 e 18 in donne di età dai 15 ai 25 anni. Cervarix stimola la produzione di anticorpi anche in ragazze di età dai 10 ai 14 anni.

Cervarix non è infettivo e pertanto non può causare le malattie correlate all'infezione da HPV.

Cervarix non cura le malattie correlate all'infezione da HPV già presenti al momento della vaccinazione.

Cervarix deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. PRIMA DI USARE CERVARIX

Non usi Cervarix se

la persona che deve essere vaccinata:

- è allergica (ipersensibile) ad uno qualsiasi dei principi attivi o a uno qualsiasi dei componenti di Cervarix. Le sostanze attive e ogni altro componente di Cervarix sono elencati alla fine del foglio illustrativo (vedere paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere una reazione cutanea pruriginosa, sensazione di respiro corto e gonfiore del viso o della lingua;

- è affetta da una infezione grave con febbre alta. Può essere necessario rimandare la vaccinazione fino a quando sia stata ottenuta la guarigione. Una infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe rappresentare un problema, ma ne parli prima con il medico.

Faccia particolare attenzione con Cervarix

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata:

- ha un problema di sanguinamento o presenta facilmente lividi;
- ha una qualsiasi malattia che riduce la sua resistenza alle infezioni come l'infezione da HIV.

Come tutti i vaccini, Cervarix può non proteggere completamente tutte le persone che sono vaccinate.

Cervarix non protegge dalle malattie causate dall'infezione con HPV dei tipi 16 o 18 se le persone sono già infettate dal Papillomavirus umano di tipo 16 e 18 al tempo della vaccinazione.

Anche se la vaccinazione può proteggere contro il cancro della cervice uterina, essa non sostituisce il regolare controllo della cervice uterina. La persona che deve essere vaccinata deve continuare a seguire i consigli del medico sullo striscio vaginale/Pap test (test per controllare i cambiamenti delle cellule della cervice causati dall'infezione da HPV) e sulle misure di prevenzione e di protezione.

Dato che Cervarix non la protegge contro tutti i tipi di Papillomavirus umano, la persona che deve essere vaccinata deve continuare ad adottare le appropriate precauzioni contro l'esposizione al virus dell'HPV e contro le malattie sessualmente trasmissibili.

Cervarix non la protegge contro altre malattie non causate dal Papillomavirus umano.

La durata della protezione successiva alla vaccinazione è attualmente sconosciuta. Negli studi clinici è stata osservata una protezione prolungata in donne di età dai 15 ai 25 anni fino a 6,4 anni dopo la prima dose. La necessità di una dose di richiamo non è stata indagata.

Uso di Cervarix con altri medicinali

Cervarix può essere somministrato con un altro vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), o con un vaccino combinato contenente epatite A ed epatite B, in un sito di iniezione distinto (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Cervarix può non raggiungere un effetto ottimale se impiegato con altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario.

Negli studi clinici, i contraccettivi orali (es. la pillola) non hanno ridotto la protezione ottenuta con Cervarix.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o è stata vaccinata di recente con qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

I dati riguardanti l'uso di Cervarix in gravidanza sono insufficienti. Se la gravidanza si verifica durante il ciclo di vaccinazione, consulti il medico. Si raccomanda di rimandare la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

Chieda consiglio al medico circa l'allattamento al seno prima di usare Cervarix.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non esistono informazioni circa i possibili effetti di Cervarix sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

3. COME USARE CERVARIX

Il medico o l'infermiere somministrerà Cervarix mediante iniezione intramuscolare nella parte superiore del braccio.

Cervarix è indicato per donne dall'età di 10 anni in poi. Verranno somministrate dal medico o dall'infermiere un totale di tre iniezioni secondo la seguente schedula:

Prima iniezione: ad una data prefissata

Seconda iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione

Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se necessario, la schedula di vaccinazione può essere più flessibile. Parli con il medico per maggiori informazioni.

Quando Cervarix viene somministrato come prima dose, si raccomanda che Cervarix (e non un altro vaccino contro il virus HPV) venga somministrato per il ciclo completo di vaccinazione di 3 dosi.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

Se dimentica una visita per le somministrazioni successive di Cervarix:

E' importante che lei segua le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere circa le visite per le somministrazioni successive. Se dimentica di tornare per la somministrazione alla data fissata, chiedi consiglio al medico.

Se non termina il ciclo completo di vaccinazione di tre iniezioni, può non ottenere la risposta e la protezione ottimali.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cervarix può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici condotti con Cervarix sono:

- ◆ Molto comuni (più frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino):
 - dolore o fastidio al sito di iniezione
 - arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
 - mal di testa
 - dolore muscolare, risentimento o debolezza muscolare (non causate da esercizio fisico)
 - stanchezza
- ◆ Comuni (meno frequenti di 1 ogni 10 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 100):
 - sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
 - prurito, arrossamento della pelle, orticaria
 - dolore alle articolazioni
 - febbre (temperatura uguale o superiore a 38°C)
- ◆ Non comuni (meno frequenti di 1 ogni 100 dosi di vaccino ma più frequenti di 1 ogni 1.000)
 - infezioni del tratto respiratorio superiore (infezione del naso, della gola o della trachea)
 - capogiri
 - altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, formicolio o intorpidimento.

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Cervarix includono:

- reazioni allergiche. Queste possono essere riconosciute tramite:
 - eritema pruriginoso alle mani e ai piedi
 - gonfiore agli occhi e al viso
 - difficoltà a respirare o a deglutire
 - improvviso calo della pressione arteriosa e perdita di coscienza
 Queste reazioni avvengono solitamente prima di lasciare lo studio medico. Tuttavia se il bambino avesse uno qualsiasi di questi sintomi si deve contattare urgentemente un medico.
- gonfiore delle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine
- svenimento talvolta accompagnato da tremore o rigidità.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CERVARIX

Tenere Cervarix fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cervarix dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cervarix

- I principi attivi sono:

| | |
|--|----------------|
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 16 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |
| Proteina L1 del Papilloma Virus ¹ umano di tipo 18 ^{2,3,4} | 20 microgrammi |

¹Papillomavirus umano = HPV

²adiuvato con AS04 contenente:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'- monofosforil lipide A (MPL) ³ | 50 microgrammi |
|---|----------------|

| | |
|--|---|
| ³ adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) ₃) totale | 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale |
|--|---|

⁴Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate dall'insetto *Trichoplusia ni*.

- Gli altri componenti sono sodio cloruro (NaCl), sodio diidrogeno fosfato diidrato (NaH₂PO₄·2H₂O) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Cervarix e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Cervarix è una sospensione bianca torbida.

Cervarix è disponibile in siringhe pre-riempite con o senza aghi in confezioni da 1 e 10 pezzi.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su Cervarix, contatti il rappresentate locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia i dati di stabilità disponibili indicano che Cervarix in confezione monodose rimane stabile e può essere somministrato nel caso sia rimasto fuori dal frigorifero fino a tre giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad un giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C.

Durante la conservazione della siringa si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto della siringa deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale, prima di effettuare la somministrazione.

In caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino presentato in siringa preriempita

Ago

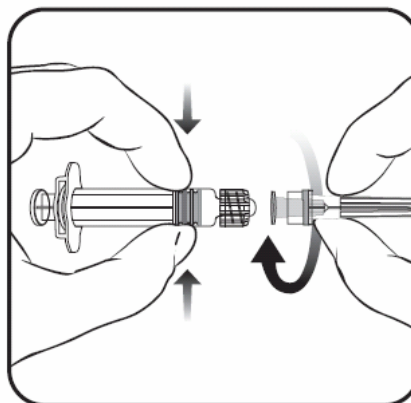
Protezione dell'ago

Siringa

Stantuffo

Asticella

Protezione



1. Tenendo la siringa in una mano dall'**asticella** (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura)
3. Rimuovere la protezione dell'ago, che in qualche occasione può essere un po' dura.
4. Somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.