

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI CERVARIX™

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS CERVARIX™

Vaccin papilomavirus uman tip 16 și 18 (recombinant, cu adjuvant AS04)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

¹ Papilomavirus uman tip 16, proteina L1	20 micrograme
¹ Papilomavirus uman tip 18, proteina L1	20 micrograme
3-O-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) ²	50 micrograme
Hidroxid de aluminiu hidratat (Al(OH) ₃) ²	0,5 miligrame Al ³⁺

¹Proteina L sub formă de particule neinfecțioase asemănătoare virusului (VLPs) produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând un sistem de expresie Baculovirus

²Adjuvantul AS04 conține hidroxid de aluminiu și 3-O-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL).

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cervarix™ este indicat la persoane de sex feminin cu vârsta de la 10 ani pentru prevenirea cancerului cervical (carcinom spinocelular și adenocarcinom) prin protecția față de infecțiile întâmplătoare și persistente, defecte citologice, inclusiv celule atipice pavimentoase de semnificație nedeterminată (ASC-US) și neoplazie cervicală intraepitelială (CIN), CIN1 și leziuni precanceroase (CIN2 și CIN3) cauzate de papilomavirusul uman (HPV= human papillomavirus), tipurile 16 și 18.

Adițional, **Cervarix™** s-a dovedit a fi eficace și în infecțiile persistente provocate de alte tipuri oncogene de papilomavirusuri (altele decât HPV-16 și HPV-18).

4.2 Doze și mod de administrare

Schema de imunizare primară constă din 3 doze. Schema recomandată de vaccinare este la 0, 1, 6 luni. Dacă flexibilitatea schemei de dozare este necesară, a doua doză poate fi administrată la 1–2,5 luni după administrarea primei doze.

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

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

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale

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

Ca și în cazul altor vaccinuri, administrarea de Cervarix va fi amânată la subiecții cu stări febrile acute severe. Totuși, prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

Cervarix nu trebuie în nici un caz administrat intradermic sau intravascular.

Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea subcutanată a Cervarix.

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

Ca și în cazul altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toți pacienții vaccinați.

Cervarix este un vaccin profilactic. Cervarix nu previne apariția leziunilor legate de HPV la femeile care sunt deja infectate în momentul vaccinării. Cervarix protejează împotriva cancerului cervical cauzat doar de tipurile HPV 16 și 18. Alte tipuri oncogene de HPV pot de asemenea determina apariția cancerului cervical și de aceea vaccinul nu este indicat pentru prevenirea cancerului cervical, a neoplaziei intraepitelială cervicală (CIN) sau a oricăror alte leziuni dovedite a fi legate de alte tipuri de HPV. Vaccinarea este o metodă de prevenire primară și nu înlocuiește screening-ul periodic cervical (prevenire secundară) sau luarea de măsuri de protecție împotriva expunerii la HPV și la alte boli cu transmitere sexuală.

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

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

Durata protecției nu a fost stabilită. Menținerea protecției eficiente s-a observat la cel puțin 5,5 ani după administrarea primei doze de vaccin.

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenicitate sau eficacitate pentru a susține interșanjabilitatea Cervarix cu alte vaccinuri HPV.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Administrarea concomitentă cu alte vaccinuri

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

Dacă este necesară administrarea concomitentă de Cervarix și alte vaccinuri injectabile vor fi inoculate la nivelul unor zone anatomiche de elecție diferite.

Administrarea concomitentă cu contraceptive hormonale

În studiile clinice referitoare la eficiență, aproximativ 60% dintre femeile care au primit Cervarix utilizau contraceptive hormonale. Nu există dovezi că utilizarea de contraceptive hormonale ar influența eficiența Cervarix.

Administrarea concomitentă cu medicamente sistemice imunosupresive

Ca și în cazul altor vaccinuri, este posibil ca, la pacienții care primesc tratament imunosupresiv, să nu se obțină un răspuns adecvat.

4.6 Sarcină și alăptare

Sarcină

Nu au fost efectuate studii specifice ale vaccinului la femeile însărcinate. În cursul programului de dezvoltare clinică înainte de autorizare, au fost raportate cazuri de sarcină la pacientele care au fost vaccinate cu Cervarix. Aceste date sunt insuficiente pentru recomandarea vaccinării cu Cervarix în timpul sarcinii. De aceea, vaccinarea trebuie amânată pentru perioada de după naștere. Efectul Cervarix în perioada de dezvoltare embrion-fetală, peri-natală și post-natală a fost evaluat pe șobolani. Aceste studii pe animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității, sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Alăptare

Nu au fost evaluate în studiile clinice efectele asupra sugarilor la administrarea Cervarix mamei acestora. Cervarix trebuie utilizat în cursul alăptării doar dacă potențialele beneficii depășesc posibilele riscuri.

4.7. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice au fost administrate aproximativ 45000 doze de Cervarix la aproximativ 16000 subiecți cu vârsta cuprinsă între 10 și 68 de ani. Acești subiecți au fost urmăriți pentru a evalua siguranța vaccinului.

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

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

Frecvențele au fost raportate astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Ocazionale ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Infecții și infestări:

Ocazionale: infecții ale căilor respiratorii superioare.

Tulburări ale sistemului nervos:

Foarte frecvente: cefalee.

Ocazionale: vertij.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: simptome gastrointestinale inclusiv greață, vomă, diaree și dureri abdominale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: mâncărime/prurit, erupții cutanate, urticarie.

Afecțiuni musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv:

Foarte frecvente: mialgie.

Frecvente: artralgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: reacții la nivelul locului de injectare inclusiv durere, eritem, edem; oboseală.

Frecvente: febră ($\geq 38^\circ\text{C}$).

Rare: alte reacții la nivelul locului de administrare ca indurație, parestezie locală.

4.9 Supradozaj

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin Viral, J07BM02

Mecanism de acțiune

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

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

Studii clinice

Eficiența Cervarix a fost evaluată în 2 studii clinice de fază II și III, controlate, randomizate, dublu orb care au inclus un număr total de 19.778 femei cu vârste între 15 și 25 de ani.

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

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

Pentru eficacitatea primară a fost analizată incidența infecției cu HPV-16 și/sau HPV-18. Ca analiză adițională a fost evaluată infecția persistentă 12 luni.

Studiul de fază III (studiul 008) a înrolat femei fără screening anterior al prezenței infecției HPV, fără a se ține seama de citologia din momentul înrolării și nici de statutul HPV serologic și DNA. Analiza eficacității primare a fost făcută pe rezultatele CIN2+ asociate cu HPV-16 și/sau HPV-18. Analiza secundară a inclus infecția persistentă 12 luni.

Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2 și 3 a fost folosită în studii clinice ca și marker surogat pentru cancerul cervical.

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

În studiul 001 au fost vaccinate femei (N=1.113) și evaluată eficacitatea până în luna 27. Un subgrup de femei (N=776) vaccinate în studiul 001 a fost urmărit în studiul 007 până la 5,5 ani după prima doză (perioadă medie de urmărire 5 ani). Au existat cinci cazuri de infecție HPV-16/18 persistentă 12 luni (4 HPV-16, 1 HPV-18) în grupul de control și un caz HPV-16 în grupul vaccinat din studiul 001. În studiul 007, eficacitatea Cervarix împotriva infecției HPV-16/18 persistentă 12 luni a fost de 100% (95% ÎI: 66,5; 100). Au existat zece cazuri de infecție persistentă HPV-16 și patru cazuri de infecție persistentă HPV-18, toate în grupul de control.

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

În studiul 008, analiza primară a eficacității a fost făcută pe cohorta totală a persoanelor vaccinate (TVC-1). Această cohortă includea doar femei care erau la intrarea în studiu HPV DNA negative și seronegative la tipul relevant de HPV (HPV-16 sau HPV-18) și care primiseră cel puțin o doză de Cervarix sau de control. Femeile cu citologie de grad înalt sau fără citologie (0.5%) au fost excluse din analiza eficacității.

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

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

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

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

Mai multe dintre leziunile CIN2+ conțineau mai multe tipuri oncogenice (inclusiv tipuri HPV non-vaccinale). A fost făcută o analiză adițională pentru a se determina eficacitatea vaccinului împotriva leziunilor cel mai probabil asociate cu HPV-16 și HPV-18. Această analiză post-hoc

(distribuție pe cazuri clinice) a determinat asociația cauzală a unui tip de HPV cu leziunile bazate pe prezența unui tip de HPV în mostrele citologice recoltate înainte de detectarea leziunii. Pe baza acestei distribuții de caz, analiza a exclus 3 cazuri CIN2+ (2 în grupul vaccinat și 1 în grupul de control) care nu au fost considerate a fi asociate cauzal cu infecțiile HPV-16 și HPV-18 dobândite în timpul studiului. Pe baza acestei analize, nu a existat nici un caz în grupul vaccinat și au fost 20 de cazuri în grupul de control (eficacitate 100%; 97,9% ÎI: 74,2; 100).

Eficiența profilactică la populația care include femeii cu infecții cu HPV curențe sau anterioare

Nu a existat nici o dovadă de protecție față de boala cauzată de tipurile HPV pentru care subiecții au fost HVB DNA pozitiv la înrolarea în studiu. Totuși, persoanele deja infectate înainte de vaccinare cu unul din tipurile HPV prezente în vaccin au fost protejate față de manifestările clinice ale bolii cauzate de celalalt tip de HPV.

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

Imunogenicitate

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

Formarea de anticorpi împotriva HPV-16 și HPV-18 a fost măsurată utilizând tehnica ELISA specifică pentru fiecare tip, care s-a demonstrat că se corelează cu testele de neutralizare bazate pe pseudovirion.

Imunogenicitatea indusă de administrarea a trei doze de Cervarix a fost evaluat la 5.303 de subiecți de sex feminin, cu vârste cuprinse între 10 și 55 de ani.

În studii clinice, 99,9% dintre subiecții inițial seronegativi au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV cât și pentru tipul 18, la o lună după cea de a treia doză. Titrurile medii geometrice (TMG) de IgG induse de vaccin au fost mult mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție (infecție naturală). După vaccinare, atât la subiecții inițial seropozitivi cât și la cei inițial seronegativi s-au obținut titruri similare.

Studiul HPV-001/007 (care a inclus femeii cu vârste între 15 și 25 ani la momentul vaccinării) a evaluat răspunsul imun împotriva HPV-16 și HPV-18 până la 64 de luni după doza 1.

Titrurile mediei geometrice (TMG) de IgG induse de vaccin atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 au atins un maxim în luna 7 și apoi au scăzut, atingând un nivel de platou din luna a 18 a până la finalul urmăririi (luna 64). La finalul perioadei de urmărire, TGM atât pentru HPV-16 cât și pentru HPV-18 erau în continuare de cel puțin de 11 ori mai mari decât titrurile înregistrate la femeile infectate anterior cu HPV, dar care s-au vindecat de infecție și >98% din femeii au fost încă seropozitive pentru ambii antigeni. În studiul 008 imunogenicitatea la luna 7 a fost similară cu cea înregistrată în studiul 001.

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

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

În două studii clinice efectuate la fetițe și adolescente cu vârste între 10 și 14 ani, toți subiecții au prezentat seroconversie, atât pentru tipul 16 de HPV, cât și pentru tipul 18, după cea de a treia doză (la luna 7), cu TGM de cel puțin 2 ori mai mari comparativ cu cele de la grupul de vârstă 15-25 ani. Eficiența Cervarix se deduce pentru vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani pe baza acestor date de imunogenicitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice pentru vaccinuri nu este necesară.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Clorură de sodiu

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate 3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

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

Vaccinul păstrat la temperaturi sub 37°C își menține stabilitatea timp de o săptămână.

Aceste date experimentale indică următoarele informații despre stabilitatea vaccinului dar nu sunt recomandări pentru depozitare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butil) în ambalaje din carton sigilate.

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) cu un capac de protecție (cauciuc butil) cu sau fără ace, în ambalaje din carton sigilate.

Cervarix prezintă o suspensie de culoare albă turbidă. În cursul depozitării, conținutul poate prezenta un depozit alb fin, cu un supernatant limpede, incolor.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manevrarea cu el.

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

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

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE 12675, 12676

9. DATA PRIMEI ÎNREGISTRĂRI SAU REÎNREGISTRĂRI 07.03.2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI Ianuarie 2008.