

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.

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

Non sono stati generati dati sulla somministrazione concomitante di Cervarix ed altri vaccini.

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

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.

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	(97,9% IC)
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

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.

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

26/11/2008