

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)³ 50 microgrammes

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Suspension trouble blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cervarix est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) à partir de l'âge de 9 ans. Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet.

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma	Flexibilité pour la vaccination si nécessaire
De 9 à 14 ans inclus	Deux doses de 0,5 ml chacune à 0, 6 mois	Seconde dose entre 5 et 7 mois après la 1 ^{ère} dose
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml chacune à 0, 1, 6 mois	Seconde dose entre 1 et 2,5 mois après la 1 ^{ère} dose Troisième dose entre 5 et 12 mois après la 1 ^{ère} dose

Quel que soit l'âge, si la seconde dose de vaccin est administrée avant le 5^{ème} mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision de vacciner une femme doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposée aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

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

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

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

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en

raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

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

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Cervarix doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Cervarix n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (voir rubrique 5.1 « Efficacité chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'entrée dans l'étude. »).

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

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

A l'exception des sujets asymptomatiques infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour lesquels des données limitées d'immunogénicité sont disponibles (voir rubrique 5.1), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

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

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

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

Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix peut être administré simultanément avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), sans qu'il y ait d'interférence cliniquement pertinente avec la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin. Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18 a été observée lors de l'administration séquentielle du vaccin combiné dTca-P puis un mois après de Cervarix comparativement à l'administration de Cervarix seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Cervarix peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (Engerix B).

L'administration concomitante de Cervarix et de Twinrix (vaccin Hépatite A/Hépatite B) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV

et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été significativement plus faible après cette administration simultanée, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml a été de 98,3% après vaccination concomitante et de 100% après vaccination par Twinrix seul. Des résultats similaires ont été observés lorsque Cervarix était administré de façon concomitante avec Engerix B avec 97,9 % des sujets qui atteignaient une concentration anti-HBs ≥ 10 mUI/ml comparé à 100 % des sujets lorsqu'Engerix B était administré seul.

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

Utilisation avec des hormones contraceptives

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

Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse satisfaisante ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5 387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesse (par exemple nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse-couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Ces données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

Allaitement

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

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

Fécondité

Il n'y a aucune donnée disponible sur la fécondité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), Cervarix a été administré à 16 142 sujets tandis que 13 811 sujets ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8 130 versus contrôle = 5 786), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection.

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

Liste des effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

- *Données issues des essais cliniques*

Infections et infestations :

Peu fréquent : infection des voies respiratoires supérieures

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensation vertigineuse

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgie

Fréquent : arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement; fatigue

Fréquent : fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$)

Peu fréquent : autres réactions au site d'injection telle que induration, paresthésie locale.

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

- *Données post-commercialisation*

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Adénopathie

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke

Affections du système nerveux

Syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, Vaccins Papillomavirus, code ATC : J07BM02

Mécanisme d'action

Cervarix est un vaccin recombinant non infectieux avec adjuvant, préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des HPV oncogènes de types 16 et 18. Puisque les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie. Les études chez l'animal ont montré que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte principalement d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et 70% des néoplasies intraépithéliales vaginales et vulvaires de haut grade liées à l'HPV. D'autres types d'HPV oncogènes peuvent aussi être responsables de cancers du col de l'utérus (environ 30%). Les HPV de types 45, 31 et 33 sont les 3 types d'HPV non vaccinaux les plus fréquemment identifiés dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus (12,1%) et dans les adénocarcinomes (8,5%).

Le terme « lésions génitales précancéreuses » dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN2/3) et aux néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN2/3).

Etudes cliniques

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 15 à 25 ans

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

L'étude de phase II (étude 001/007) a inclus seulement des femmes qui :

- avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68
- étaient séronégatives pour HPV 16 et HPV 18 et
- avaient une cytologie normale

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

L'étude de phase III (étude 008) a inclus des femmes sans sélection préalable vis-à-vis de la présence d'une infection par HPV, c'est-à-dire sans tenir compte de leur cytologie et de leur statut HPV (sérologie ou test ADN) à l'inclusion.

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

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

Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus.

Efficacité prophylactique contre l'infection par HPV 16/18 dans la population non infectée par des HPV oncogènes

Les femmes (N=1 113) ont été vaccinées dans l'étude 001 et évaluées au plan de l'efficacité jusqu'au mois 27. Un sous-groupe de femmes (N=776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi dans l'étude 007 jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose (suivi moyen de 5,9 ans). Dans l'étude 001, il y a eu cinq cas d'infection persistante à 12 mois par HPV 16/18 (4 par HPV 16 ; 1 par HPV 18) dans le groupe contrôle et un cas par HPV 16 dans le groupe vaccin. Dans l'étude 007, l'efficacité de Cervarix contre les infections persistantes à 12 mois par HPV 16/18 a été de 100% (IC à 95% : 80,5 ; 100). Il y a eu seize cas d'infection persistante par HPV 16 et cinq cas d'infection persistante par HPV 18, tous dans le groupe contrôle.

Dans l'étude HPV-023, les sujets issus de la cohorte brésilienne (N=437) de l'étude 001/007 ont été suivis jusqu'à 8,9 ans en moyenne (écart-type de 0,4 ans) après la première dose. A la fin de l'étude, il n'y a eu aucun cas d'infection ou de lésions histopathologiques associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18 dans le groupe vacciné de l'étude HPV-023. Dans le groupe placebo, il y a eu 4 cas d'infection persistante à 6 mois et un cas d'infection persistante à 12 mois. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le vaccin et le placebo pour ces critères.

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

Dans l'étude HPV-008, les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la cohorte « According to Protocol » (selon protocole) (cohorte ATP : incluant les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif ainsi qu'une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6). Cette cohorte a inclus des femmes avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion et a seulement exclu les femmes avec une cytologie de haut grade (0,5% de la population totale). L'évaluation du nombre de cas pour la cohorte ATP a commencé au jour 1 suivant la troisième dose de vaccin.

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

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

L'efficacité du vaccin vis-à-vis du critère principal CIN2+ à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 1. Dans une analyse supplémentaire, l'efficacité de Cervarix a été évaluée vis-à-vis des CIN3+ associées aux HPV 16/18.

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

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Contrôle (N = 7305)	Efficacité % (IC à 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 ; 99,1)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ ATP: inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ incluant 4 cas de CIN2+ et 2 cas de CIN3+ dans lesquels un autre type d'HPV oncogène a été identifié dans la lésion en même temps qu'HPV 16 ou 18. Ces cas sont exclus dans l'analyse d'attribution des types d'HPV (voir sous le tableau).
⁽³⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3

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

Pour les cas impliquant plusieurs types d'HPV, afin de distinguer le(s) type(s) d'HPV le(s) plus probablement responsable(s) de la lésion (attribution des types d'HPV), une analyse complémentaire a pris en compte les types d'HPV détectés par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans au moins un des deux prélèvements cytologiques précédents, en plus des types détectés dans la lésion. Cette analyse post-hoc a exclu les cas (dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle) qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.

Sur la base de cette analyse post-hoc d'attribution des types d'HPV, il y a eu 1 cas de CIN2+ dans le groupe vaccin contre 92 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 98,9% (IC à 95% : 93,8 ; 100)) et aucun cas de CIN3+ dans le groupe vaccin contre 22 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 100% (IC à 95% : 81,8 ; 100)) à la fin de l'étude.

Dans l'analyse primaire, l'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1 associés aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 94,1% (IC à 96,1% : 83,4 ; 98,5). L'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1+ associées aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 91,7% (IC à 96,1% : 82,4 ; 96,7). A l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les CIN1 associées à l'HPV16/18 observée dans la cohorte ATP était de 92,8% (IC à 95% : 87,1 ; 96,4).

Dans l'analyse de fin d'étude, il y a eu 2 cas de VIN2+ ou VaIN2+ dans le groupe vacciné et 7 cas dans le groupe contrôle de la cohorte ATP, associés à l'HPV 16 ou à l'HPV 18. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe contrôle sur ces critères.

L'efficacité du vaccin dans la cohorte ATP à la fin de l'étude vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Contrôle (N = 7305)	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante à 6 mois	35/7182	588/7137	94,3% (92,0 ; 96,1)
Infection persistante à 12 mois	26/7082	354/7038	92,9% (89,4 ; 95,4)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0, et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3

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

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

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

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

La population totale vaccinée (TVC : Total Vaccinated Cohort) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. L'évaluation du nombre de cas pour la population TVC a commencé au jour 1 suivant la première dose de vaccin.

L'évaluation de l'efficacité est inférieure dans la population TVC car cette cohorte inclut les femmes ayant des infections/lésions préexistantes, sur lesquelles Cervarix n'est pas supposé avoir un impact. La population TVC est proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Contrôle (N = 8708)	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 ; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 ; 62,2)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte inclut des femmes ayant des infections/lésions préexistantes.
⁽²⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante 6 mois	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infection persistante 12 mois	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.
⁽²⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1

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

Dans l'étude HPV-008, l'incidence des lésions cervicales de haut grade a été comparée entre le groupe placebo et le groupe vaccin quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion. L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade à la fin de l'étude dans les populations TVC et TVC-naïve (tableau 5).

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

Tableau 5 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion.

	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾				Efficacité % (IC à 95%)
	Cervarix		Contrôle		
	N	Cas	N	Cas	
CIN2+					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7 ; 74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2 ; 42,6)
CIN3+					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9 ; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8 ; 58,7)
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe					
⁽¹⁾ TVC-naïve: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.					
⁽²⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.					
⁽³⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1					

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

Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Cervarix en terme de protection croisée vis-à-vis des critères histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée dans l'étude HPV-008 pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux. L'étude n'était assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. L'analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples co-infections dans les lésions CIN2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par des infections multiples.

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

L'efficacité du vaccin à la fin de l'étude vis-à-vis de l'infection persistante à 6 mois et des CIN2+ associées à chacun des types d'HPV oncogènes non vaccinaux est présentée dans le tableau 6 (cohorte ATP).

Tableau 6 : Efficacité du vaccin pour les types d'HPV oncogènes non vaccinaux.

ATP ⁽¹⁾						
Type d'HPV	Infection persistante à 6 mois			CIN2+		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n		n	n	
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0 ; 82,9)	5	40	87,5% (68,3 ; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6 ; 59,9)	13	41	68,3% (39,7 ; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0 ; 17,2)	3	8	62,5% (<0 ; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0 ; 21,0)	24	33	27,6% (<0 ; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0 ; 7,7)	15	21	28,5% (<0 ; 65,7)
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0 ; 23,1)	4	16	74,9% (22,3 ; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1 ; 83,9)	2	11	81,9% (17,0 ; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0 ; 23,8)	1	5	80,0% (<0 ; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0 ; 21,9)	11	15	26,8% (<0 ; 69,6)
Autres types						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6 ; 27,9)	21	46	54,4% (22,0 ; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0 ; 13,1)	7	13	46,1% (<0 ; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0 ; 19,6)	7	16	56,4% (<0 ; 84,8)
<p>n= nombre de cas</p> <p>⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif au mois 0 et au mois 6.</p> <p>Les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin ont été calculées. Quand la valeur zéro est incluse, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est <0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.</p> <p>L'efficacité vis-à-vis des CIN3 a seulement été démontrée pour l'HPV-31 et il n'y avait aucune preuve de protection vis-à-vis des AIS quel que soit le type d'HPV.</p>						

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 26 ans et plus

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans un essai clinique en double aveugle, randomisé de Phase III (HPV-015) qui a inclus un total de 5777 femmes âgées de 26 ans et plus. L'étude a été conduite en Amérique du Nord, en Amérique Latine, dans la région Asie Pacifique et en Europe, et a permis à des femmes ayant des antécédents de maladie/infection due à l'HPV d'être recrutées. Une analyse intermédiaire a été réalisée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de l'étude au 48^{ème} mois.

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et la population TVC.

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois associée à l'HPV-16/18 (marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus) est résumée dans le tableau suivant.

Tableau 7: Efficacité du vaccin contre IP 6M associée à l'HPV-16/18 dans les cohortes ATP et TVC

Critère HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	% Efficacité (IC 97.7%)	Cervarix	Contrôle	% Efficacité (IC 97.7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP 6M	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= nombre de sujets dans chaque groupe
n= nombre de sujets rapportant au moins un événement dans chaque groupe
IP 6M = infection persistante à 6 mois
IC= Intervalle de Confiance
⁽¹⁾ inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 et/ou 18) : un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ au moins une dose de vaccin, quels que soient le test ADN et le statut sérologique au mois 0. Inclut 15% de sujets avec des antécédents de maladie/infection due à l'HPV

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) pour HPV-31 et 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) pour HPV-45 dans la cohorte ATP (3 doses de vaccin, test ADN négatif aux mois 0 et 6 pour le type d'HPV considéré dans l'analyse).

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 23,2% (97,7% IC [-23,3; 52,5]) pour HPV-31 et 67,7% (97,7% IC [35,9; 84,9]) pour HPV-45 dans la population TVC.

Immunogénicité

Réponse immunitaire à Cervarix après primovaccination

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre l'infection persistante due aux types HPV contenus dans le vaccin.

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test direct ELISA spécifique à chaque type (version 2, méthodologie MedImmune, modifié par GSK) et connu pour être corrélé au test de neutralisation utilisant des pseudovirions (PBNA : Pseudovirion-Based Neutralisation Assay).

L'immunogénicité induite par 3 doses de Cervarix a été évaluée chez 5 465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans.

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

Persistance de la réponse immunitaire à Cervarix

L'étude 001/007 (qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination) a évalué la réponse immunitaire contre les HPV 16 et les HPV 18 jusqu'à 76 mois après l'administration de la première dose de vaccin. Dans l'étude 023 (sous-groupe de l'étude 001/007), l'évaluation de la réponse immunitaire a continué jusqu'à 113 mois. 92 sujets dans le groupe vacciné avaient des données d'immunogénicité à l'intervalle [M107-M113] après la première dose de vaccin avec un suivi médian de 8,9 ans. Parmi ces sujets, 100% des femmes (IC 95% : 96,1 ; 100) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA.

Les MGTs en IgG induites par le vaccin pour, à la fois, HPV 16 et HPV 18, présentaient un pic au mois 7 et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du mois 18 jusqu'à l'intervalle [M107-M113] avec des MGTs (test ELISA) pour HPV 16 et HPV 18 au moins encore 10 fois supérieures aux MGTs observées (test ELISA) chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.

Dans l'étude 008, l'immunogénicité jusqu'au mois 48 a été similaire à la réponse observée dans l'étude 001. Un profil cinétique similaire a été observé pour les anticorps neutralisants.

Dans une autre étude clinique (étude 014) réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient cependant moins élevées chez les femmes de plus de 25 ans. Cependant tous les sujets sont restés séropositifs vis-à-vis des deux types tout au long de la phase de suivi (jusqu'au mois 18) maintenant des taux d'anticorps à des niveaux nettement supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

Existence d'une réponse anamnesticque (mémoire immunitaire)

Dans l'étude 024 (un sous-groupe de l'étude 001/007), une dose additionnelle de Cervarix a été administrée à 65 sujets à un intervalle moyen de 6,8 ans après la première dose de vaccin. Une réponse immunitaire anamnesticque vis-à-vis d'HPV 16 et d'HPV 18 (mesurée par le test ELISA) a été observée une semaine et un mois après cette dose additionnelle ; les MGT un mois après cette dose additionnelle dépassaient les MGT observées un mois après la primovaccination en 3 doses.

Extrapolation de l'efficacité de Cervarix des jeunes femmes adultes aux adolescentes.

Dans une analyse combinée (HPV-029, -30 et -48), la séroconversion a été obtenue chez 99,7% et 100% des filles de 9 ans vis-à-vis, respectivement, des types d'HPV 16 et 18, après la troisième dose (au mois 7) avec des MGTs au moins 1,4 et 2,4 fois plus élevées que celles des filles âgées de 10 à 14 ans et des femmes âgées de 15 à 25 ans, respectivement.

Dans les deux études cliniques (HPV-012 et -013) réalisées chez des filles âgées de 10 à 14 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7) avec une MGT au moins 2 fois plus élevée que celle des femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans des essais cliniques en cours (HPV-070 et HPV-048) réalisés chez des filles âgées de 9 à 14 ans recevant Cervarix selon un schéma en 2 doses (0, 6 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix selon le schéma standard en 3 doses (0, 1, 6 mois), tous les sujets ont séroconverti aux 2 types d'HPV 16 et 18 après la seconde dose (au mois 7). La réponse immunitaire après 2 doses chez des filles âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse après 3 doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'efficacité de Cervarix chez les filles âgées de 9 à 14 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Immunogénicité chez les femmes âgées de 26 ans et plus

Dans l'étude de Phase III (HPV-015) chez des femmes âgées de 26 ans et plus, au mois 48, c'est-à-dire 42 mois après la réalisation complète du schéma de vaccination, 100% et 99,4% des femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18, respectivement. Toutes les femmes initialement séropositives sont restées séropositives pour les anticorps à la fois anti-HPV-16 et anti-HPV-18.

Les titres en anticorps ont atteint leur maximum au mois 7 puis ont progressivement diminué jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 48.

Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH

Dans l'étude HPV-020, réalisée en Afrique du Sud, 22 sujets non infectés par le VIH et 42 sujets infectés par le VIH (stade clinique de niveau 1 selon la classification OMS ; cohorte ATP pour l'immunogénicité) ont reçu Cervarix. Tous les sujets étaient séropositifs aux HPV 16 et 18, un mois après la troisième dose (Mois 7) avec le test ELISA, cette séropositivité pour HPV 16 et 18 étant maintenue jusqu'au Mois 12. Les MGTs semblaient plus faibles dans le groupe des sujets infectés par le VIH (pas de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95%). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Les anticorps fonctionnels n'ont pas été déterminés. Aucune information n'existe sur la protection contre l'infection persistante ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et/ou avec des doses répétées, tolérance locale, fertilité, toxicité embryologique, foetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate monosodique dihydraté ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

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

Toutefois, pour les présentations unidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 1 dose avec un bouchon (caoutchouc butyle).

Boîtes de 1, 10 et 100 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

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

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

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Date de première autorisation : 20 septembre 2007
Date de dernier renouvellement : 17 septembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)³ 50 microgrammes

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

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

Ceci est une présentation multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension trouble blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cervarix est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) à partir de l'âge de 9 ans. Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet.

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma	Flexibilité pour la vaccination si nécessaire
De 9 à 14 ans inclus	Deux doses de 0,5 ml chacune à 0, 6 mois	Seconde dose entre 5 et 7 mois après la 1 ^{ère} dose
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml chacune à 0, 1, 6 mois	Seconde dose entre 1 et 2,5 mois après la 1 ^{ère} dose Troisième dose entre 5 et 12 mois après la 1 ^{ère} dose

Quel que soit l'âge, si la seconde dose de vaccin est administrée avant le 5^{ème} mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision de vacciner une femme doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposée aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

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

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

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

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopenie ou un trouble de la coagulation, en

raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

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

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Cervarix doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Cervarix n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (voir rubrique 5.1 « Efficacité chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'entrée dans l'étude. »).

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

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

A l'exception des sujets asymptomatiques infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour lesquels des données limitées d'immunogénicité sont disponibles (voir rubrique 5.1), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

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

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

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

Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix peut être administré simultanément avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), sans qu'il y ait d'interférence cliniquement pertinente avec la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin. Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18 a été observée lors de l'administration séquentielle du vaccin combiné dTca-P puis un mois après de Cervarix comparativement à l'administration de Cervarix seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Cervarix peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (Engerix B).

L'administration concomitante de Cervarix et de Twinrix (vaccin Hépatite A/Hépatite B) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV

et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été significativement plus faible après cette administration simultanée, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml a été de 98,3% après vaccination concomitante et de 100% après vaccination par Twinrix seul. Des résultats similaires ont été observés lorsque Cervarix était administré de façon concomitante avec Engerix B avec 97,9 % des sujets qui atteignaient une concentration anti-HBs ≥ 10 mUI/ml comparé à 100 % des sujets lorsqu'Engerix B était administré seul.

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

Utilisation avec des hormones contraceptives

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

Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse satisfaisante ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5 387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesse (par exemple nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse-couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Ces données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

Allaitement

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

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

Fécondité

Il n'y a aucune donnée disponible sur la fécondité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), Cervarix a été administré à 16 142 sujets tandis que 13 811 sujets ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8 130 versus contrôle = 5 786), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection.

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

Liste des effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

- *Données issues des essais cliniques*

Infections et infestations :

Peu fréquent : infection des voies respiratoires supérieures

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensation vertigineuse

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgie

Fréquent : arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement; fatigue

Fréquent : fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$)

Peu fréquent : autres réactions au site d'injection telle que induration, paresthésie locale.

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

- *Données post-commercialisation*

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Adénopathie

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke

Affections du système nerveux

Syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, Vaccins Papillomavirus, code ATC : J07BM02

Mécanisme d'action

Cervarix est un vaccin recombinant non infectieux avec adjuvant, préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des HPV oncogènes de types 16 et 18. Puisque les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie. Les études chez l'animal ont montré que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte principalement d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et 70% des néoplasies intraépithéliales vaginales et vulvaires de haut grade liées à l'HPV. D'autres types d'HPV oncogènes peuvent aussi être responsables de cancers du col de l'utérus (environ 30%). Les HPV de types 45, 31 et 33 sont les 3 types d'HPV non vaccinaux les plus fréquemment identifiés dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus (12,1%) et dans les adénocarcinomes (8,5%).

Le terme « lésions génitales précancéreuses » dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN2/3) et aux néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN2/3).

Etudes cliniques

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 15 à 25 ans

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

L'étude de phase II (étude 001/007) a inclus seulement des femmes qui :

- avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68
- étaient séronégatives pour HPV 16 et HPV 18 et
- avaient une cytologie normale

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

L'étude de phase III (étude 008) a inclus des femmes sans sélection préalable vis-à-vis de la présence d'une infection par HPV, c'est-à-dire sans tenir compte de leur cytologie et de leur statut HPV (sérologie ou test ADN) à l'inclusion.

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

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

Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus.

Efficacité prophylactique contre l'infection par HPV 16/18 dans la population non infectée par des HPV oncogènes

Les femmes (N=1 113) ont été vaccinées dans l'étude 001 et évaluées au plan de l'efficacité jusqu'au mois 27. Un sous-groupe de femmes (N=776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi dans l'étude 007 jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose (suivi moyen de 5,9 ans). Dans l'étude 001, il y a eu cinq cas d'infection persistante à 12 mois par HPV 16/18 (4 par HPV 16 ; 1 par HPV 18) dans le groupe contrôle et un cas par HPV 16 dans le groupe vaccin. Dans l'étude 007, l'efficacité de Cervarix contre les infections persistantes à 12 mois par HPV 16/18 a été de 100% (IC à 95% : 80,5 ; 100). Il y a eu seize cas d'infection persistante par HPV 16 et cinq cas d'infection persistante par HPV 18, tous dans le groupe contrôle.

Dans l'étude HPV-023, les sujets issus de la cohorte brésilienne (N=437) de l'étude 001/007 ont été suivis jusqu'à 8,9 ans en moyenne (écart-type de 0,4 ans) après la première dose. A la fin de l'étude, il n'y a eu aucun cas d'infection ou de lésions histopathologiques associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18 dans le groupe vacciné de l'étude HPV-023. Dans le groupe placebo, il y a eu 4 cas d'infection persistante à 6 mois et un cas d'infection persistante à 12 mois. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le vaccin et le placebo pour ces critères.

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

Dans l'étude HPV-008, les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la cohorte « According to Protocol » (selon protocole) (cohorte ATP : incluant les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif ainsi qu'une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6). Cette cohorte a inclus des femmes avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion et a seulement exclu les femmes avec une cytologie de haut grade (0,5% de la population totale). L'évaluation du nombre de cas pour la cohorte ATP a commencé au jour 1 suivant la troisième dose de vaccin.

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

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

L'efficacité du vaccin vis-à-vis du critère principal CIN2+ à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 1. Dans une analyse supplémentaire, l'efficacité de Cervarix a été évaluée vis-à-vis des CIN3+ associées aux HPV 16/18.

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

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338) n ⁽²⁾	Contrôle (N = 7305) n	Efficacité % (IC à 95%)
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 ; 99,1)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ ATP: inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ incluant 4 cas de CIN2+ et 2 cas de CIN3+ dans lesquels un autre type d'HPV oncogène a été identifié dans la lésion en même temps qu'HPV 16 ou 18. Ces cas sont exclus dans l'analyse d'attribution des types d'HPV (voir sous le tableau).
⁽³⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3

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

Pour les cas impliquant plusieurs types d'HPV, afin de distinguer le(s) type(s) d'HPV le(s) plus probablement responsable(s) de la lésion (attribution des types d'HPV), une analyse complémentaire a pris en compte les types d'HPV détectés par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans au moins un des deux prélèvements cytologiques précédents, en plus des types détectés dans la lésion. Cette analyse post-hoc a exclu les cas (dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle) qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.

Sur la base de cette analyse post-hoc d'attribution des types d'HPV, il y a eu 1 cas de CIN2+ dans le groupe vaccin contre 92 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 98,9% (IC à 95% : 93,8 ; 100)) et aucun cas de CIN3+ dans le groupe vaccin contre 22 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 100% (IC à 95% : 81,8 ; 100)) à la fin de l'étude.

Dans l'analyse primaire, l'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1 associés aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 94,1% (IC à 96,1% : 83,4 ; 98,5). L'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1+ associées aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 91,7% (IC à 96,1% : 82,4 ; 96,7). A l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les CIN1 associées à l'HPV16/18 observée dans la cohorte ATP était de 92,8% (IC à 95% : 87,1 ; 96,4).

Dans l'analyse de fin d'étude, il y a eu 2 cas de VIN2+ ou VaIN2+ dans le groupe vacciné et 7 cas dans le groupe contrôle de la cohorte ATP, associés à l'HPV 16 ou à l'HPV 18. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe contrôle sur ces critères.

L'efficacité du vaccin dans la cohorte ATP à la fin de l'étude vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Contrôle (N = 7305)	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante à 6 mois	35/7182	588/7137	94,3% (92,0 ; 96,1)
Infection persistante à 12 mois	26/7082	354/7038	92,9% (89,4 ; 95,4)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0, et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3

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

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

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

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

La population totale vaccinée (TVC : Total Vaccinated Cohort) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. L'évaluation du nombre de cas pour la population TVC a commencé au jour 1 suivant la première dose de vaccin.

L'évaluation de l'efficacité est inférieure dans la population TVC car cette cohorte inclut les femmes ayant des infections/lésions préexistantes, sur lesquelles Cervarix n'est pas supposé avoir un impact. La population TVC est proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Contrôle (N = 8708)	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 ; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 ; 62,2)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte inclut des femmes ayant des infections/lésions préexistantes.
⁽²⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante 6 mois	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infection persistante 12 mois	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.
⁽²⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1

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

Dans l'étude HPV-008, l'incidence des lésions cervicales de haut grade a été comparée entre le groupe placebo et le groupe vaccin quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion. L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade à la fin de l'étude dans les populations TVC et TVC-naïve (tableau 5).

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

Tableau 5 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion.

	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾				Efficacité % (IC à 95%)
	Cervarix		Contrôle		
	N	Cas	N	Cas	
CIN2+					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7 ; 74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2 ; 42,6)
CIN3+					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9 ; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8 ; 58,7)
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe					
⁽¹⁾ TVC-naïve: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.					
⁽²⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.					
⁽³⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1					

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

Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Cervarix en terme de protection croisée vis-à-vis des critères histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée dans l'étude HPV-008 pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux. L'étude n'était assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. L'analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples co-infections dans les lésions CIN2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par des infections multiples.

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

L'efficacité du vaccin à la fin de l'étude vis-à-vis de l'infection persistante à 6 mois et des CIN2+ associées à chacun des types d'HPV oncogènes non vaccinaux est présentée dans le tableau 6 (cohorte ATP).

Tableau 6 : Efficacité du vaccin pour les types d'HPV oncogènes non vaccinaux.

ATP ⁽¹⁾						
Type d'HPV	Infection persistante à 6 mois			CIN2+		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n		n	n	
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0 ; 82,9)	5	40	87,5% (68,3 ; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6 ; 59,9)	13	41	68,3% (39,7 ; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0 ; 17,2)	3	8	62,5% (<0 ; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0 ; 21,0)	24	33	27,6% (<0 ; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0 ; 7,7)	15	21	28,5% (<0 ; 65,7)
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0 ; 23,1)	4	16	74,9% (22,3 ; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1 ; 83,9)	2	11	81,9% (17,0 ; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0 ; 23,8)	1	5	80,0% (<0 ; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0 ; 21,9)	11	15	26,8% (<0 ; 69,6)
Autres types						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6 ; 27,9)	21	46	54,4% (22,0 ; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0 ; 13,1)	7	13	46,1% (<0 ; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0 ; 19,6)	7	16	56,4% (<0 ; 84,8)
<p>n= nombre de cas</p> <p>⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif au mois 0 et au mois 6.</p> <p>Les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin ont été calculées. Quand la valeur zéro est incluse, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est <0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.</p> <p>L'efficacité vis-à-vis des CIN3 a seulement été démontrée pour l'HPV-31 et il n'y avait aucune preuve de protection vis-à-vis des AIS quel que soit le type d'HPV.</p>						

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 26 ans et plus

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans un essai clinique en double aveugle, randomisé de Phase III (HPV-015) qui a inclus un total de 5777 femmes âgées de 26 ans et plus. L'étude a été conduite en Amérique du Nord, en Amérique Latine, dans la région Asie Pacifique et en Europe, et a permis à des femmes ayant des antécédents de maladie/infection due à l'HPV d'être recrutées. Une analyse intermédiaire a été réalisée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de l'étude au 48^{ème} mois.

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et la population TVC.

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois associée à l'HPV-16/18 (marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus) est résumée dans le tableau suivant.

Tableau 7: Efficacité du vaccin contre IP 6M associée à l'HPV-16/18 dans les cohortes ATP et TVC

Critère HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	% Efficacité (IC 97.7%)	Cervarix	Contrôle	% Efficacité (IC 97.7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP 6M	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= nombre de sujets dans chaque groupe
n= nombre de sujets rapportant au moins un événement dans chaque groupe
IP 6M = infection persistante à 6 mois
IC= Intervalle de Confiance
⁽¹⁾ inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 et/ou 18) : un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6. ⁽²⁾ au moins une dose de vaccin, quels que soient le test ADN et le statut sérologique au mois 0. Inclut 15% de sujets avec des antécédents de maladie/infection due à l'HPV

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) pour HPV-31 et 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) pour HPV-45 dans la cohorte ATP (3 doses de vaccin, test ADN négatif aux mois 0 et 6 pour le type d'HPV considéré dans l'analyse).

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 23,2% (97,7% IC [-23,3; 52,5]) pour HPV-31 et 67,7% (97,7% IC [35,9; 84,9]) pour HPV-45 dans la population TVC.

Immunogénicité

Réponse immunitaire à Cervarix après primovaccination

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre l'infection persistante due aux types HPV contenus dans le vaccin.

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test direct ELISA spécifique à chaque type (version 2, méthodologie MedImmune, modifié par GSK) et connu pour être corrélé au test de neutralisation utilisant des pseudovirions (PBNA : Pseudovirion-Based Neutralisation Assay).

L'immunogénicité induite par 3 doses de Cervarix a été évaluée chez 5 465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans.

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

Persistance de la réponse immunitaire à Cervarix

L'étude 001/007 (qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination) a évalué la réponse immunitaire contre les HPV 16 et les HPV 18 jusqu'à 76 mois après l'administration de la première dose de vaccin. Dans l'étude 023 (sous-groupe de l'étude 001/007), l'évaluation de la réponse immunitaire a continué jusqu'à 113 mois. 92 sujets dans le groupe vacciné avaient des données d'immunogénicité à l'intervalle [M107-M113] après la première dose de vaccin avec un suivi médian de 8,9 ans. Parmi ces sujets, 100% des femmes (IC 95% : 96,1 ; 100) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA.

Les MGTs en IgG induites par le vaccin pour, à la fois, HPV 16 et HPV 18, présentaient un pic au mois 7 et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du mois 18 jusqu'à l'intervalle

[M107-M113] avec des MGTs (test ELISA) pour HPV 16 et HPV 18 au moins encore 10 fois supérieures aux MGTs observées (test ELISA) chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.

Dans l'étude 008, l'immunogénicité jusqu'au mois 48 a été similaire à la réponse observée dans l'étude 001. Un profil cinétique similaire a été observé pour les anticorps neutralisants.

Dans une autre étude clinique (étude 014) réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient cependant moins élevées chez les femmes de plus de 25 ans. Cependant tous les sujets sont restés séropositifs vis-à-vis des deux types tout au long de la phase de suivi (jusqu'au mois 18) maintenant des taux d'anticorps à des niveaux nettement supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

Existence d'une réponse anamnesticque (mémoire immunitaire)

Dans l'étude 024 (un sous-groupe de l'étude 001/007), une dose additionnelle de Cervarix a été administrée à 65 sujets à un intervalle moyen de 6,8 ans après la première dose de vaccin. Une réponse immunitaire anamnesticque vis-à-vis d'HPV 16 et d'HPV 18 (mesurée par le test ELISA) a été observée une semaine et un mois après cette dose additionnelle ; les MGT un mois après cette dose additionnelle dépassaient les MGT observées un mois après la primovaccination en 3 doses.

Extrapolation de l'efficacité de Cervarix des jeunes femmes adultes aux adolescentes.

Dans une analyse combinée (HPV-029, -30 et -48), la séroconversion a été obtenue chez 99,7% et 100% des filles de 9 ans vis-à-vis, respectivement, des types d'HPV 16 et 18, après la troisième dose (au mois 7) avec des MGTs au moins 1,4 et 2,4 fois plus élevées que celles des filles âgées de 10 à 14 ans et des femmes âgées de 15 à 25 ans, respectivement.

Dans les deux études cliniques (HPV-012 et -013) réalisées chez des filles âgées de 10 à 14 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7) avec une MGT au moins 2 fois plus élevée que celle des femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans des essais cliniques en cours (HPV-070 et HPV-048) réalisés chez des filles âgées de 9 à 14 ans recevant Cervarix selon un schéma en 2 doses (0, 6 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix selon le schéma standard en 3 doses (0, 1, 6 mois), tous les sujets ont séroconverti aux 2 types d'HPV 16 et 18 après la seconde dose (au mois 7). La réponse immunitaire après 2 doses chez des filles âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse après 3 doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'efficacité de Cervarix chez les filles âgées de 9 à 14 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Immunogénicité chez les femmes âgées de 26 ans et plus

Dans l'étude de Phase III (HPV-015) chez des femmes âgées de 26 ans et plus, au mois 48, c'est-à-dire 42 mois après la réalisation complète du schéma de vaccination, 100% et 99,4% des femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18, respectivement. Toutes les femmes initialement séropositives sont restées séropositives pour les anticorps à la fois anti-HPV-16 et anti-HPV-18.

Les titres en anticorps ont atteint leur maximum au mois 7 puis ont progressivement diminué jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 48.

Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH

Dans l'étude HPV-020, réalisée en Afrique du Sud, 22 sujets non infectés par le VIH et 42 sujets infectés par le VIH (stade clinique de niveau 1 selon la classification OMS ; cohorte ATP pour

l'immunogénicité) ont reçu Cervarix. Tous les sujets étaient séropositifs aux HPV 16 et 18, un mois après la troisième dose (Mois 7) avec le test ELISA, cette séropositivité pour HPV 16 et 18 étant maintenue jusqu'au Mois 12. Les MGTs semblaient plus faibles dans le groupe des sujets infectés par le VIH (pas de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95%). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Les anticorps fonctionnels n'ont pas été déterminés. Aucune information n'existe sur la protection contre l'infection persistante ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et/ou avec des doses répétées, tolérance locale, fertilité, toxicité embryologique, foetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate monosodique dihydraté ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

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

Toutefois, pour les présentations multidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C.

Il est recommandé d'utiliser le flacon immédiatement après son ouverture. Si le flacon n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C) au maximum pendant 6 heures. Au-delà des 6 heures, il doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour la conservation après une première utilisation, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 2 doses avec un bouchon (caoutchouc butyle).

Boîtes de 1, 10 et 100 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

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

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

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Lors de l'utilisation d'un flacon multidose, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée en utilisant une aiguille et une seringue stériles; des précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Date de première autorisation : 20 septembre 2007
Date de dernier renouvellement : 17 septembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)³ 50 microgrammes

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.
Suspension trouble blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cervarix est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) à partir de l'âge de 9 ans. Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet.

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma	Flexibilité pour la vaccination si nécessaire
De 9 à 14 ans inclus	Deux doses de 0,5 ml chacune à 0, 6 mois	Seconde dose entre 5 et 7 mois après la 1 ^{ère} dose
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml chacune à 0, 1, 6 mois	Seconde dose entre 1 et 2,5 mois après la 1 ^{ère} dose Troisième dose entre 5 et 12 mois après la 1 ^{ère} dose

Quel que soit l'âge, si la seconde dose de vaccin est administrée avant le 5^{ème} mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision de vacciner une femme doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposée aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

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

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

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

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopenie ou un trouble de la coagulation, en

raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

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

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Cervarix doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Cervarix n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (voir rubrique 5.1 « Efficacité chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'entrée dans l'étude. »).

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

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

A l'exception des sujets asymptomatiques infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour lesquels des données limitées d'immunogénicité sont disponibles (voir rubrique 5.1), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

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

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

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

Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix peut être administré simultanément avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), sans qu'il y ait d'interférence cliniquement pertinente avec la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin. Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18 a été observée lors de l'administration séquentielle du vaccin combiné dTca-P puis un mois après de Cervarix comparativement à l'administration de Cervarix seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Cervarix peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (Engerix B).

L'administration concomitante de Cervarix et de Twinrix (vaccin Hépatite A/Hépatite B) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV

et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été significativement plus faible après cette administration simultanée, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml a été de 98,3% après vaccination concomitante et de 100% après vaccination par Twinrix seul. Des résultats similaires ont été observés lorsque Cervarix était administré de façon concomitante avec Engerix B avec 97,9 % des sujets qui atteignaient une concentration anti-HBs ≥ 10 mUI/ml comparé à 100 % des sujets lorsqu'Engerix B était administré seul.

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

Utilisation avec des hormones contraceptives

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

Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse satisfaisante ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5 387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesse (par exemple nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse-couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Ces données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

Allaitement

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

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

Fécondité

Il n'y a aucune donnée disponible sur la fécondité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), Cervarix a été administré à 16 142 sujets tandis que 13 811 sujets ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8 130 versus contrôle = 5 786), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection.

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

Liste des effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

- *Données issues des essais cliniques*

Infections et infestations :

Peu fréquent : infection des voies respiratoires supérieures

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensation vertigineuse

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgie

Fréquent : arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement; fatigue

Fréquent : fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$)

Peu fréquent : autres réactions au site d'injection telle que induration, paresthésie locale.

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

- *Données post-commercialisation*

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Adénopathie

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke

Affections du système nerveux

Syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, Vaccins Papillomavirus, code ATC : J07BM02

Mécanisme d'action

Cervarix est un vaccin recombinant non infectieux avec adjuvant, préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des HPV oncogènes de types 16 et 18. Puisque les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie. Les études chez l'animal ont montré que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte principalement d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et 70% des néoplasies intraépithéliales vaginales et vulvaires de haut grade liées à l'HPV. D'autres types d'HPV oncogènes peuvent aussi être responsables de cancers du col de l'utérus (environ 30%). Les HPV de types 45, 31 et 33 sont les 3 types d'HPV non vaccinaux les plus fréquemment identifiés dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus (12,1%) et dans les adénocarcinomes (8,5%).

Le terme « lésions génitales précancéreuses » dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN2/3) et aux néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN2/3).

Etudes cliniques

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 15 à 25 ans

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

L'étude de phase II (étude 001/007) a inclus seulement des femmes qui :

- avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68
- étaient séronégatives pour HPV 16 et HPV 18 et
- avaient une cytologie normale

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

L'étude de phase III (étude 008) a inclus des femmes sans sélection préalable vis-à-vis de la présence d'une infection par HPV, c'est-à-dire sans tenir compte de leur cytologie et de leur statut HPV (sérologie ou test ADN) à l'inclusion.

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

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

Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus.

Efficacité prophylactique contre l'infection par HPV 16/18 dans la population non infectée par des HPV oncogènes

Les femmes (N=1 113) ont été vaccinées dans l'étude 001 et évaluées au plan de l'efficacité jusqu'au mois 27. Un sous-groupe de femmes (N=776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi dans l'étude 007 jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose (suivi moyen de 5,9 ans). Dans l'étude 001, il y a eu cinq cas d'infection persistante à 12 mois par HPV 16/18 (4 par HPV 16 ; 1 par HPV 18) dans le groupe contrôle et un cas par HPV 16 dans le groupe vaccin. Dans l'étude 007, l'efficacité de Cervarix contre les infections persistantes à 12 mois par HPV 16/18 a été de 100% (IC à 95% : 80,5 ; 100). Il y a eu seize cas d'infection persistante par HPV 16 et cinq cas d'infection persistante par HPV 18, tous dans le groupe contrôle.

Dans l'étude HPV-023, les sujets issus de la cohorte brésilienne (N=437) de l'étude 001/007 ont été suivis jusqu'à 8,9 ans en moyenne (écart-type de 0,4 ans) après la première dose. A la fin de l'étude, il n'y a eu aucun cas d'infection ou de lésions histopathologiques associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18 dans le groupe vacciné de l'étude HPV-023. Dans le groupe placebo, il y a eu 4 cas d'infection persistante à 6 mois et un cas d'infection persistante à 12 mois. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le vaccin et le placebo pour ces critères.

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

Dans l'étude HPV-008, les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la cohorte « According to Protocol » (selon protocole) (cohorte ATP : incluant les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif ainsi qu'une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6). Cette cohorte a inclus des femmes avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion et a seulement exclu les femmes avec une cytologie de haut grade (0,5% de la population totale). L'évaluation du nombre de cas pour la cohorte ATP a commencé au jour 1 suivant la troisième dose de vaccin.

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

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

L'efficacité du vaccin vis-à-vis du critère principal CIN2+ à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 1. Dans une analyse supplémentaire, l'efficacité de Cervarix a été évaluée vis-à-vis des CIN3+ associées aux HPV 16/18.

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

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338) n ⁽²⁾	Contrôle (N = 7305) n	Efficacité % (IC à 95%)
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 ; 99,1)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ ATP: inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ incluant 4 cas de CIN2+ et 2 cas de CIN3+ dans lesquels un autre type d'HPV oncogène a été identifié dans la lésion en même temps qu'HPV 16 ou 18. Ces cas sont exclus dans l'analyse d'attribution des types d'HPV (voir sous le tableau).
⁽³⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3

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

Pour les cas impliquant plusieurs types d'HPV, afin de distinguer le(s) type(s) d'HPV le(s) plus probablement responsable(s) de la lésion (attribution des types d'HPV), une analyse complémentaire a pris en compte les types d'HPV détectés par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans au moins un des deux prélèvements cytologiques précédents, en plus des types détectés dans la lésion. Cette analyse post-hoc a exclu les cas (dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle) qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.

Sur la base de cette analyse post-hoc d'attribution des types d'HPV, il y a eu 1 cas de CIN2+ dans le groupe vaccin contre 92 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 98,9% (IC à 95% : 93,8 ; 100)) et aucun cas de CIN3+ dans le groupe vaccin contre 22 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 100% (IC à 95% : 81,8 ; 100)) à la fin de l'étude.

Dans l'analyse primaire, l'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1 associés aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 94,1% (IC à 96,1% : 83,4 ; 98,5). L'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1+ associées aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 91,7% (IC à 96,1% : 82,4 ; 96,7). A l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les CIN1 associées à l'HPV16/18 observée dans la cohorte ATP était de 92,8% (IC à 95% : 87,1 ; 96,4).

Dans l'analyse de fin d'étude, il y a eu 2 cas de VIN2+ ou VaIN2+ dans le groupe vacciné et 7 cas dans le groupe contrôle de la cohorte ATP, associés à l'HPV 16 ou à l'HPV 18. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe contrôle sur ces critères.

L'efficacité du vaccin dans la cohorte ATP à la fin de l'étude vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Contrôle (N = 7305)	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante à 6 mois	35/7182	588/7137	94,3% (92,0 ; 96,1)
Infection persistante à 12 mois	26/7082	354/7038	92,9% (89,4 ; 95,4)
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe n = nombre de cas ⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0, et un test ADN négatif au mois 6. ⁽²⁾ suivi moyen de 40 mois post dose 3			

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

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

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

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

La population totale vaccinée (TVC : Total Vaccinated Cohort) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. L'évaluation du nombre de cas pour la population TVC a commencé au jour 1 suivant la première dose de vaccin.

L'évaluation de l'efficacité est inférieure dans la population TVC car cette cohorte inclut les femmes ayant des infections/lésions préexistantes, sur lesquelles Cervarix n'est pas supposé avoir un impact. La population TVC est proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Contrôle (N = 8708)	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 ; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 ; 62,2)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte inclut des femmes ayant des infections/lésions préexistantes.
⁽²⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analyse de fin d'étude ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante 6 mois	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infection persistante 12 mois	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
⁽¹⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.
⁽²⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1

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

Dans l'étude HPV-008, l'incidence des lésions cervicales de haut grade a été comparée entre le groupe placebo et le groupe vaccin quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion. L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade à la fin de l'étude dans les populations TVC et TVC-naïve (tableau 5).

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

Tableau 5 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion.

	Analyse de fin d'étude ⁽³⁾				Efficacité % (IC à 95%)
	Cervarix		Contrôle		
	N	Cas	N	Cas	
CIN2+					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7 ; 74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2 ; 42,6)
CIN3+					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9 ; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8 ; 58,7)
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe					
⁽¹⁾ TVC-naïve: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.					
⁽²⁾ TVC: inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.					
⁽³⁾ suivi moyen de 44 mois post dose 1					

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

Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Cervarix en terme de protection croisée vis-à-vis des critères histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée dans l'étude HPV-008 pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux. L'étude n'était assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. L'analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples co-infections dans les lésions CIN2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par des infections multiples.

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

L'efficacité du vaccin à la fin de l'étude vis-à-vis de l'infection persistante à 6 mois et des CIN2+ associées à chacun des types d'HPV oncogènes non vaccinaux est présentée dans le tableau 6 (cohorte ATP).

Tableau 6 : Efficacité du vaccin pour les types d'HPV oncogènes non vaccinaux.

ATP ⁽¹⁾						
Type d'HPV	Infection persistante à 6 mois			CIN2+		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n		n	n	
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0 ; 82,9)	5	40	87,5% (68,3 ; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6 ; 59,9)	13	41	68,3% (39,7 ; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0 ; 17,2)	3	8	62,5% (<0 ; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0 ; 21,0)	24	33	27,6% (<0 ; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0 ; 7,7)	15	21	28,5% (<0 ; 65,7)
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0 ; 23,1)	4	16	74,9% (22,3 ; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1 ; 83,9)	2	11	81,9% (17,0 ; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0 ; 23,8)	1	5	80,0% (<0 ; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0 ; 21,9)	11	15	26,8% (<0 ; 69,6)
Autres types						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6 ; 27,9)	21	46	54,4% (22,0 ; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0 ; 13,1)	7	13	46,1% (<0 ; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0 ; 19,6)	7	16	56,4% (<0 ; 84,8)

n= nombre de cas
⁽¹⁾ ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif au mois 0 et au mois 6.
 Les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin ont été calculées. Quand la valeur zéro est incluse, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est <0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.
 L'efficacité vis-à-vis des CIN3 a seulement été démontrée pour l'HPV-31 et il n'y avait aucune preuve de protection vis-à-vis des AIS quel que soit le type d'HPV.

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 26 ans et plus

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans un essai clinique en double aveugle, randomisé de Phase III (HPV-015) qui a inclus un total de 5777 femmes âgées de 26 ans et plus. L'étude a été conduite en Amérique du Nord, en Amérique Latine, dans la région Asie Pacifique et en Europe, et a permis à des femmes ayant des antécédents de maladie/infection due à l'HPV d'être recrutées. Une analyse intermédiaire a été réalisée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de l'étude au 48^{ème} mois.

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et la population TVC.

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois associée à l'HPV-16/18 (marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus) est résumée dans le tableau suivant.

Tableau 7: Efficacité du vaccin contre IP 6M associée à l'HPV-16/18 dans les cohortes ATP et TVC

Critère HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Contrôle	% Efficacité (IC 97.7%)	Cervarix	Contrôle	% Efficacité (IC 97.7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP 6M	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= nombre de sujets dans chaque groupe
n= nombre de sujets rapportant au moins un événement dans chaque groupe
IP 6M = infection persistante à 6 mois
IC= Intervalle de Confiance
⁽¹⁾ inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 et/ou 18) : un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.
⁽²⁾ au moins une dose de vaccin, quels que soient le test ADN et le statut sérologique au mois 0. Inclut 15% de sujets avec des antécédents de maladie/infection due à l'HPV

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) pour HPV-31 et 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) pour HPV-45 dans la cohorte ATP (3 doses de vaccin, test ADN négatif aux mois 0 et 6 pour le type d'HPV considéré dans l'analyse).

L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante à 6 mois était de 23,2% (97,7% IC [-23,3; 52,5]) pour HPV-31 et 67,7% (97,7% IC [35,9; 84,9]) pour HPV-45 dans la population TVC.

Immunogénicité

Réponse immunitaire à Cervarix après primovaccination

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre l'infection persistante due aux types HPV contenus dans le vaccin.

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test direct ELISA spécifique à chaque type (version 2, méthodologie MedImmune, modifié par GSK) et connu pour être corrélé au test de neutralisation utilisant des pseudovirions (PBNA : Pseudovirion-Based Neutralisation Assay).

L'immunogénicité induite par 3 doses de Cervarix a été évaluée chez 5 465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans.

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

Persistance de la réponse immunitaire à Cervarix

L'étude 001/007 (qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination) a évalué la réponse immunitaire contre les HPV 16 et les HPV 18 jusqu'à 76 mois après l'administration de la première dose de vaccin. Dans l'étude 023 (sous-groupe de l'étude 001/007), l'évaluation de la réponse immunitaire a continué jusqu'à 113 mois. 92 sujets dans le groupe vacciné avaient des données d'immunogénicité à l'intervalle [M107-M113] après la première dose de vaccin avec un suivi médian de 8,9 ans. Parmi ces sujets, 100% des femmes (IC 95% : 96,1 ; 100) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA.

Les MGTs en IgG induites par le vaccin pour, à la fois, HPV 16 et HPV 18, présentaient un pic au mois 7 et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du mois 18 jusqu'à l'intervalle [M107-M113] avec des MGTs (test ELISA) pour HPV 16 et HPV 18 au moins encore 10 fois supérieures aux MGTs observées (test ELISA) chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.

Dans l'étude 008, l'immunogénicité jusqu'au mois 48 a été similaire à la réponse observée dans l'étude 001. Un profil cinétique similaire a été observé pour les anticorps neutralisants.

Dans une autre étude clinique (étude 014) réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient cependant moins élevées chez les femmes de plus de 25 ans. Cependant tous les sujets sont restés séropositifs vis-à-vis des deux types tout au long de la phase de suivi (jusqu'au mois 18) maintenant des taux d'anticorps à des niveaux nettement supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

Existence d'une réponse anamnesticque (mémoire immunitaire)

Dans l'étude 024 (un sous-groupe de l'étude 001/007), une dose additionnelle de Cervarix a été administrée à 65 sujets à un intervalle moyen de 6,8 ans après la première dose de vaccin. Une réponse immunitaire anamnesticque vis-à-vis d'HPV 16 et d'HPV 18 (mesurée par le test ELISA) a été observée une semaine et un mois après cette dose additionnelle ; les MGT un mois après cette dose additionnelle dépassaient les MGT observées un mois après la primovaccination en 3 doses.

Extrapolation de l'efficacité de Cervarix des jeunes femmes adultes aux adolescentes.

Dans une analyse combinée (HPV-029, -30 et -48), la séroconversion a été obtenue chez 99,7% et 100% des filles de 9 ans vis-à-vis, respectivement, des types d'HPV 16 et 18, après la troisième dose (au mois 7) avec des MGTs au moins 1,4 et 2,4 fois plus élevées que celles des filles âgées de 10 à 14 ans et des femmes âgées de 15 à 25 ans, respectivement.

Dans les deux études cliniques (HPV-012 et -013) réalisées chez des filles âgées de 10 à 14 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7) avec une MGT au moins 2 fois plus élevée que celle des femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans des essais cliniques en cours (HPV-070 et HPV-048) réalisés chez des filles âgées de 9 à 14 ans recevant Cervarix selon un schéma en 2 doses (0, 6 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix selon le schéma standard en 3 doses (0, 1, 6 mois), tous les sujets ont séroconverti aux 2 types d'HPV 16 et 18 après la seconde dose (au mois 7). La réponse immunitaire après 2 doses chez des filles âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse après 3 doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'efficacité de Cervarix chez les filles âgées de 9 à 14 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Immunogénicité chez les femmes âgées de 26 ans et plus

Dans l'étude de Phase III (HPV-015) chez des femmes âgées de 26 ans et plus, au mois 48, c'est-à-dire 42 mois après la réalisation complète du schéma de vaccination, 100% et 99,4% des femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18, respectivement. Toutes les femmes initialement séropositives sont restées séropositives pour les anticorps à la fois anti-HPV-16 et anti-HPV-18.

Les titres en anticorps ont atteint leur maximum au mois 7 puis ont progressivement diminué jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 48.

Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH

Dans l'étude HPV-020, réalisée en Afrique du Sud, 22 sujets non infectés par le VIH et 42 sujets infectés par le VIH (stade clinique de niveau 1 selon la classification OMS ; cohorte ATP pour l'immunogénicité) ont reçu Cervarix. Tous les sujets étaient séropositifs aux HPV 16 et 18, un mois après la troisième dose (Mois 7) avec le test ELISA, cette séropositivité pour HPV 16 et 18 étant maintenue jusqu'au Mois 12. Les MGTs semblaient plus faibles dans le groupe des sujets infectés par le VIH (pas de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95%). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Les anticorps fonctionnels n'ont pas été déterminés. Aucune information n'existe sur la protection contre l'infection persistante ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et/ou avec des doses répétées, tolérance locale, fertilité, toxicité embryologique, foetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate monosodique dihydraté ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans

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

Toutefois, pour les présentations unidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou bien jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon piston (caoutchouc butyle) avec ou sans aiguilles.

Boîtes de 1 et de 10 seringues préremplies avec ou sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

Durant le stockage de la seringue, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

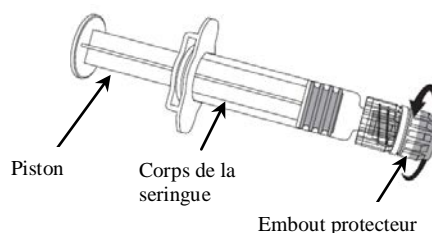
Avant administration, le contenu de la seringue doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique.

Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

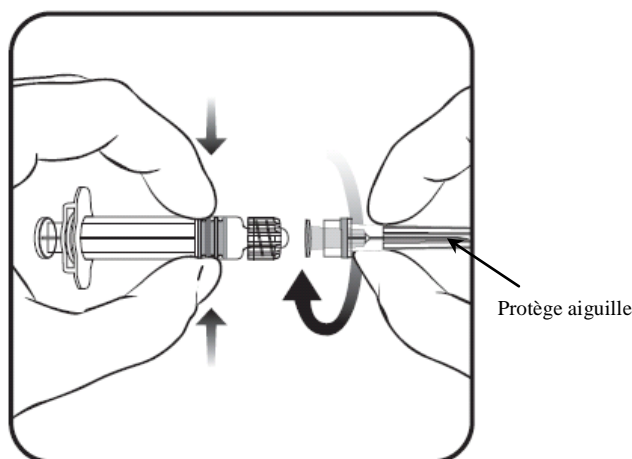
Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie

1. En tenant le **corps** de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage.

3. Enlever le protège aiguille, ce qui à l'occasion peut être un peu difficile.



4. Administrer le vaccin.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Date de première autorisation : 20 septembre 2007
Date de dernier renouvellement : 17 septembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Parc de la Noire Epine
rue Flemming
20-1300 Wavre
Belgique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion du Risque (PGR)**

Le titulaire de l'AMM réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises détaillées dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'AMM ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR mis à jour doit être soumis

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON MONODOSE, BOITE DE 1, 10, 100**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 16 ^{1,2}	20 microgrammes
Protéine L1 d'HPV de type 18 ^{1,2}	20 microgrammes

¹avec adjuvant AS04 contenant :
3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)² 50 microgrammes

²adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 milligrammes Al³⁺ au total

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable
1 flacon
1 dose (0,5 ml)

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

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire
Agiter avant emploi.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la législation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/419/001 – boîte de 1

EU/1/07/419/002 – boîte de 10

EU/1/07/419/003 – boîte de 100

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification acceptée pour la non-inclusion du Braille.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON MULTIDOSE, BOITE DE 1, 10, 100**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 16 ^{1,2}	20 microgrammes
Protéine L1 d'HPV de type 18 ^{1,2}	20 microgrammes

¹avec adjuvant AS04 contenant :
3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)² 50 microgrammes

²adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 milligrammes Al³⁺ au total

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable
1 flacon
2 doses (1 ml)

10 flacons
10 x 2 doses (1 ml)

100 flacons
100 x 2 doses (1 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire
Agiter avant emploi.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après la première ouverture ou dans les 6 heures avec conservation au réfrigérateur.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la législation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/419/010 – boîte de 1

EU/1/07/419/011 – boîte de 10

EU/1/07/419/012 – boîte de 100

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification acceptée pour la non-inclusion du Braille.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
SERINGUE PREREMPLIE AVEC OU SANS AIGUILLE, BOITE DE 1, 10**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 16 ^{1,2}	20 microgrammes
Protéine L1 d'HPV de type 18 ^{1,2}	20 microgrammes

¹ avec adjuvant AS04 contenant : 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) ²	50 microgrammes
---	-----------------

² adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH) ₃)	0,5 milligrammes Al ³⁺ au total
---	--

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie
1 seringue préremplie
1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringue préremplie + 1 aiguille
1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies + 10 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringue préremplie + 2 aiguilles
1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies + 20 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intramusculaire
Agiter avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la législation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/419/008 – boîte de 1 sans aiguille
EU/1/07/419/009 – boîte de 10 sans aiguille
EU/1/07/419/004 – boîte de 1 avec 1 aiguille
EU/1/07/419/006 – boîte de 10 avec 10 aiguilles
EU/1/07/419/005 – boîte de 1 avec 2 aiguilles
EU/1/07/419/007 – boîte de 10 avec 20 aiguilles

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification acceptée pour la non-inclusion du Braille.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DU FLACON MONODOSE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cervarix
Suspension injectable

I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cervarix
Suspension injectable

I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 dose (1 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cervarix
Suspension injectable en seringue préremplie

I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Cervarix suspension injectable

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Cervarix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cervarix ne vous soit administré
3. Comment Cervarix est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cervarix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cervarix et dans quel cas est-il utilisé ?

Cervarix est un vaccin destiné à protéger les jeunes filles et les femmes à partir de l'âge de 9 ans contre les maladies provoquées par les infections à Papillomavirus Humains (HPV).

Ces maladies sont :

- le cancer du col de l'utérus (cancer du col, c'est-à-dire de l'extrémité basse de l'utérus),
- les lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (modifications des cellules du col, de la vulve et du vagin qui présentent le risque de devenir cancéreuses).

Les Papillomavirus Humains (HPV) contenus dans le vaccin (HPV de types 16 et 18) sont responsables d'environ 70% des cas de cancer du col de l'utérus et 70% des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin liées à l'HPV. D'autres types d'HPV peuvent aussi être responsables du cancer du col de l'utérus. Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV.

Quand une jeune fille ou une femme est vaccinée avec Cervarix, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) fabrique des anticorps contre les HPV de types 16 et 18. Dans les essais cliniques Cervarix a montré qu'il prévenait les maladies liées aux HPV chez les jeunes filles et les femmes âgées de 15 ans et plus. Cervarix stimule également la production d'anticorps chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans.

Cervarix n'est pas infectieux et ne peut donc pas provoquer de maladies liées à HPV.

Cervarix n'est pas indiqué pour traiter les maladies liées à HPV déjà présentes au moment de la vaccination.

Cervarix doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cervarix ne vous soit administré ?

Cervarix ne doit pas être administré

- si vous êtes allergique à l'une des substances actives ou à l'un des autres composants de ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- si vous avez une infection sévère avec une forte fièvre. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète. Une infection bénigne comme un rhume ne doit pas être un problème, mais parlez-en d'abord avec votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant que Cervarix ne vous soit administré :

- si vous avez des problèmes hémorragiques ou facilement des hématomes.
- si vous avez n'importe quelle maladie qui diminue votre résistance à l'infection comme par exemple une infection par le VIH.

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si vous ou votre enfant vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Comme tous les vaccins, Cervarix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes qui sont vaccinées.

Cervarix ne protège pas les personnes contre les maladies provoquées par une infection par le Papillomavirus Humain de type 16 ou 18 si elles sont déjà infectées, au moment de la vaccination, par le Papillomavirus Humain de type 16 ou 18.

Bien que la vaccination puisse vous protéger contre un cancer du col de l'utérus, elle ne remplace pas un dépistage régulier. Vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin concernant la réalisation de frottis (examen visant à détecter dans les cellules du col de l'utérus, les changements provoqués par une infection par HPV) ainsi que les mesures de prévention et de protection.

Etant donné que Cervarix ne protège pas contre tous les types de Papillomavirus Humain, les précautions appropriées doivent continuer à être prises contre l'exposition aux HPV et aux maladies sexuellement transmissibles.

Cervarix ne protège pas contre d'autres maladies non dues au Papillomavirus Humain.

Autres médicaments et Cervarix

Cervarix peut être administré avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), ou avec un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (Engerix B), en un site d'injection séparé (une autre partie du corps, par exemple l'autre bras) au cours de la même consultation.

Cervarix peut ne pas avoir un effet optimal s'il est utilisé avec des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire.

Au cours d'études cliniques, les contraceptifs oraux (la pilule) n'ont pas réduit la protection conférée par Cervarix.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fécondité

Les données concernant l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse sont insuffisantes. Si la grossesse survient en cours de vaccination vous devez consulter votre médecin. Il est recommandé de reporter la vaccination après la fin de la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Cervarix affecte votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

3. Comment Cervarix est-il administré ?

Comment le vaccin est administré

Le médecin ou l'infirmière administrera Cervarix par voie injectable dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Quelle quantité est administrée

Cervarix est destiné aux jeunes filles et aux femmes à partir de l'âge de 9 ans.

Le nombre total d'injections que vous recevrez dépend de votre âge au moment de la première injection :

Si vous avez entre 9 et 14 ans, Cervarix pourra être administré par votre médecin selon un schéma en 2 doses :

Première injection : à une date donnée

Deuxième injection : 6 mois après la première injection

Si vous avez 15 ans ou plus, Cervarix pourra être administré par votre médecin uniquement selon un schéma en 3 doses :

Première injection : à une date donnée

Deuxième injection : 1 mois après la première injection

Troisième injection : 6 mois après la première injection

Si nécessaire, le schéma de vaccination peut être plus flexible. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez avoir plus d'informations.

Quand Cervarix est utilisé pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Cervarix (et non un autre vaccin contre HPV) pour la totalité du schéma de vaccination.

Cervarix n'est pas recommandé pour une utilisation chez des filles de moins de 9 ans.

Le vaccin ne doit jamais être injecté dans une veine.

Si vous oubliez une dose :

Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmier (ère) pour les prochaines visites. Si vous oubliez de revenir à la date prévue, demandez conseil à votre médecin.

Si vous ne recevez pas la totalité du schéma de vaccination (deux ou trois injections selon votre âge au moment de la vaccination), il est possible que votre réponse à la vaccination et que votre protection ne soient pas optimales.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec Cervarix ont été les suivants :

- ◆ Très fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour au moins une dose de vaccin sur 10) :
 - douleur ou gêne au site d'injection
 - rougeur ou gonflement au site d'injection
 - maux de tête
 - douleurs musculaires, sensibilité ou faiblesse musculaire (non dues à l'effort)
 - fatigue

- ◆ Fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 10 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 100) :
 - symptômes gastro-intestinaux notamment nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
 - démangeaisons, éruption cutanée avec rougeur, urticaire
 - douleurs articulaires
 - fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Peu fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 100 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 1 000) :
 - infection des voies respiratoires supérieures (infection du nez, de la gorge ou de la trachée)
 - vertiges
 - autres réactions au site d'injection notamment induration, fourmillement ou engourdissement

Les effets indésirables rapportés durant la commercialisation de Cervarix incluent :

- des réactions allergiques. Elles peuvent être reconnues par les symptômes suivants :
 - éruption cutanée avec démangeaisons sur les mains et les pieds
 - gonflement des yeux et du visage
 - difficulté à respirer ou à avaler
 - chute soudaine de la pression artérielle et perte de connaissance.

Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet médical. Cependant, si votre enfant présente n'importe lequel de ces symptômes, vous devez contacter d'urgence un médecin.

- un gonflement des ganglions au niveau du cou, des aisselles ou des aines
- un évanouissement parfois accompagné de secousses ou de raideurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cervarix ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Cervarix

- Les substances actives sont :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL)³ 50 microgrammes

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

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

- Les autres composants sont : chlorure de sodium (NaCl), phosphate monosodique dihydraté (NaH₂PO₄.2 H₂O) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Cervarix et contenu de l'emballage extérieur

Suspension injectable

Cervarix est une suspension trouble blanche.

Cervarix est disponible en flacons pour 1 dose (0,5 ml), conditionnés en boîtes de 1, 10 et 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

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
gskcyprus@gsk.com

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Cervarix doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur. Toutefois, pour les présentations unidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou bien jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C.

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

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

En cas de non conformité, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

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

Notice : information de l'utilisateur

Cervarix suspension injectable, multidose

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Cervarix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cervarix ne vous soit administré
3. Comment Cervarix est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cervarix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cervarix et dans quel cas est-il utilisé ?

Cervarix est un vaccin destiné à protéger les jeunes filles et les femmes à partir de l'âge de 9 ans contre les maladies provoquées par les infections à Papillomavirus Humains (HPV).

Ces maladies sont :

- le cancer du col de l'utérus (cancer du col, c'est-à-dire de l'extrémité basse de l'utérus),
- les lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (modifications des cellules du col, de la vulve et du vagin qui présentent le risque de devenir cancéreuses).

Les Papillomavirus Humains (HPV) contenus dans le vaccin (HPV de types 16 et 18) sont responsables d'environ 70% des cas de cancer du col de l'utérus et 70% des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin liées à l'HPV. D'autres types d'HPV peuvent aussi être responsables du cancer du col de l'utérus. Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV.

Quand une jeune fille ou une femme est vaccinée avec Cervarix, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) fabrique des anticorps contre les HPV de types 16 et 18. Dans les essais cliniques Cervarix a montré qu'il prévenait les maladies liées aux HPV chez les jeunes filles et les femmes âgées de 15 ans et plus. Cervarix stimule également la production d'anticorps chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans.

Cervarix n'est pas infectieux et ne peut donc pas provoquer de maladies liées à HPV.

Cervarix n'est pas indiqué pour traiter les maladies liées à HPV déjà présentes au moment de la vaccination.

Cervarix doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cervarix ne vous soit administré ?

Cervarix ne doit pas être administré

- si vous êtes allergique à l'une des substances actives ou à l'un des autres composants de ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- si vous avez une infection sévère avec une forte fièvre. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète. Une infection bénigne comme un rhume ne doit pas être un problème, mais parlez-en d'abord avec votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant que Cervarix ne vous soit administré :

- si vous avez des problèmes hémorragiques ou facilement des hématomes.
- si vous avez n'importe quelle maladie qui diminue votre résistance à l'infection comme par exemple une infection par le VIH.

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si vous ou votre enfant vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Comme tous les vaccins, Cervarix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes qui sont vaccinées.

Cervarix ne protège pas les personnes contre les maladies provoquées par une infection par le Papillomavirus Humain de type 16 ou 18 si elles sont déjà infectées, au moment de la vaccination, par le Papillomavirus Humain de type 16 ou 18.

Bien que la vaccination puisse vous protéger contre un cancer du col de l'utérus, elle ne remplace pas un dépistage régulier. Vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin concernant la réalisation de frottis (examen visant à détecter dans les cellules du col de l'utérus, les changements provoqués par une infection par HPV) ainsi que les mesures de prévention et de protection.

Etant donné que Cervarix ne protège pas contre tous les types de Papillomavirus Humain, les précautions appropriées doivent continuer à être prises contre l'exposition aux HPV et aux maladies sexuellement transmissibles.

Cervarix ne protège pas contre d'autres maladies non dues au Papillomavirus Humain.

Autres médicaments et Cervarix

Cervarix peut être administré avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), ou avec un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (Engerix B), en un site d'injection séparé (une autre partie du corps, par exemple l'autre bras) au cours de la même consultation.

Cervarix peut ne pas avoir un effet optimal s'il est utilisé avec des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire.

Au cours d'études cliniques, les contraceptifs oraux (la pilule) n'ont pas réduit la protection conférée par Cervarix.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fécondité

Les données concernant l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse sont insuffisantes. Si la grossesse survient en cours de vaccination vous devez consulter votre médecin. Il est recommandé de reporter la vaccination après la fin de la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Cervarix affecte votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

3. Comment Cervarix est-il administré ?

Comment le vaccin est administré

Le médecin ou l'infirmière administrera Cervarix par voie injectable dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Quelle quantité est administrée

Cervarix est destiné aux jeunes filles et aux femmes à partir de l'âge de 9 ans.

Le nombre total d'injections que vous recevrez dépend de votre âge au moment de la première injection :

Si vous avez entre 9 et 14 ans, Cervarix pourra être administré par votre médecin selon un schéma en 2 doses :

Première injection : à une date donnée

Deuxième injection : 6 mois après la première injection

Si vous avez 15 ans ou plus, Cervarix pourra être administré par votre médecin uniquement selon un schéma en 3 doses :

Première injection : à une date donnée

Deuxième injection : 1 mois après la première injection

Troisième injection : 6 mois après la première injection

Si nécessaire, le schéma de vaccination peut être plus flexible. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez avoir plus d'informations.

Quand Cervarix est utilisé pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Cervarix (et non un autre vaccin contre HPV) pour la totalité du schéma de vaccination.

Cervarix n'est pas recommandé pour une utilisation chez des filles de moins de 9 ans.

Le vaccin ne doit jamais être injecté dans une veine.

Si vous oubliez une dose :

Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmier (ère) pour les prochaines visites. Si vous oubliez de revenir à la date prévue, demandez conseil à votre médecin.

Si vous ne recevez pas la totalité du schéma de vaccination (deux ou trois injections selon votre âge au moment de la vaccination), il est possible que votre réponse à la vaccination et que votre protection ne soient pas optimales.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec Cervarix ont été les suivants :

- ◆ Très fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour au moins une dose de vaccin sur 10) :
 - douleur ou gêne au site d'injection
 - rougeur ou gonflement au site d'injection
 - maux de tête
 - douleurs musculaires, sensibilité ou faiblesse musculaire (non dues à l'effort)
 - fatigue

- ◆ Fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 10 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 100) :
 - symptômes gastro-intestinaux notamment nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
 - démangeaisons, éruption cutanée avec rougeur, urticaire
 - douleurs articulaires
 - fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Peu fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 100 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 1 000) :
 - infection des voies respiratoires supérieures (infection du nez, de la gorge ou de la trachée)
 - vertiges
 - autres réactions au site d'injection notamment induration, fourmillement ou engourdissement

Les effets indésirables rapportés durant la commercialisation de Cervarix incluent :

- des réactions allergiques. Elles peuvent être reconnues par les symptômes suivants :
 - éruption cutanée avec démangeaisons sur les mains et les pieds
 - gonflement des yeux et du visage
 - difficulté à respirer ou à avaler
 - chute soudaine de la pression artérielle et perte de connaissance.

Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet médical. Cependant, si votre enfant présente n'importe lequel de ces symptômes, vous devez contacter d'urgence un médecin.

- un gonflement des ganglions au niveau du cou, des aisselles ou des aines
- un évanouissement parfois accompagné de secousses ou de raideurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cervarix ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'utiliser le flacon immédiatement après son ouverture. Si le flacon n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C) au maximum pendant 6 heures. Au-delà des 6 heures, il doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Cervarix

- Les substances actives sont :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

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

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

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

- Les autres composants sont : chlorure de sodium (NaCl), phosphate monosodique dihydraté (NaH₂PO₄.2 H₂O) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Cervarix et contenu de l'emballage extérieur

Suspension injectable

Cervarix est une suspension trouble blanche.

Cervarix est disponible en flacons pour 2 doses (1 ml), conditionnés en boîtes de 1, 10 et 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

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

България

Luxembourg/Luxemburg

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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
recepacia.sk@gsk.com

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

gskcyprus@gsk.com

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

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

Toutefois, pour les présentations multidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C.

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

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

En cas de non conformité, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Lors de l'utilisation d'un flacon multidose, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée en utilisant une aiguille et une seringue stériles; des précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu.

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

Notice : information de l'utilisateur

Cervarix suspension injectable en seringue préremplie

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Cervarix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cervarix ne vous soit administré
3. Comment Cervarix est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cervarix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cervarix et dans quel cas est-il utilisé ?

Cervarix est un vaccin destiné à protéger les jeunes filles et les femmes à partir de l'âge de 9 ans contre les maladies provoquées par les infections à Papillomavirus Humains (HPV).

Ces maladies sont :

- le cancer du col de l'utérus (cancer du col, c'est-à-dire de l'extrémité basse de l'utérus),
- les lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (modifications des cellules du col, de la vulve et du vagin qui présentent le risque de devenir cancéreuses).

Les Papillomavirus Humains (HPV) contenus dans le vaccin (HPV de types 16 et 18) sont responsables d'environ 70% des cas de cancer du col de l'utérus et 70% des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin liées à l'HPV. D'autres types d'HPV peuvent aussi être responsables du cancer du col de l'utérus. Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV.

Quand une jeune fille ou une femme est vaccinée avec Cervarix, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) fabrique des anticorps contre les HPV de types 16 et 18. Dans les essais cliniques Cervarix a montré qu'il prévenait les maladies liées aux HPV chez les jeunes filles et les femmes âgées de 15 ans et plus. Cervarix stimule également la production d'anticorps chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans.

Cervarix n'est pas infectieux et ne peut donc pas provoquer de maladies liées à HPV.

Cervarix n'est pas indiqué pour traiter les maladies liées à HPV déjà présentes au moment de la vaccination.

Cervarix doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cervarix ne vous soit administré ?

Cervarix ne doit pas être administré

- si vous êtes allergique à l'une des substances actives ou à l'un des autres composants de ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- si vous avez une infection sévère avec une forte fièvre. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète. Une infection bénigne comme un rhume ne doit pas être un problème, mais parlez-en d'abord avec votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant que Cervarix ne vous soit administré :

- si vous avez des problèmes hémorragiques ou facilement des hématomes.
- si vous avez n'importe quelle maladie qui diminue votre résistance à l'infection comme par exemple une infection par le VIH.

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si vous ou votre enfant vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Comme tous les vaccins, Cervarix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes qui sont vaccinées.

Cervarix ne protège pas les personnes contre les maladies provoquées par une infection par le Papillomavirus Humain de type 16 ou 18 si elles sont déjà infectées, au moment de la vaccination, par le Papillomavirus Humain de type 16 ou 18.

Bien que la vaccination puisse vous protéger contre un cancer du col de l'utérus, elle ne remplace pas un dépistage régulier. Vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin concernant la réalisation de frottis (examen visant à détecter dans les cellules du col de l'utérus, les changements provoqués par une infection par HPV) ainsi que les mesures de prévention et de protection.

Etant donné que Cervarix ne protège pas contre tous les types de Papillomavirus Humain, les précautions appropriées doivent continuer à être prises contre l'exposition aux HPV et aux maladies sexuellement transmissibles.

Cervarix ne protège pas contre d'autres maladies non dues au Papillomavirus Humain.

Autres médicaments et Cervarix

Cervarix peut être administré avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), ou avec un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (Engerix B), en un site d'injection séparé (une autre partie du corps, par exemple l'autre bras) au cours de la même consultation.

Cervarix peut ne pas avoir un effet optimal s'il est utilisé avec des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire.

Au cours d'études cliniques, les contraceptifs oraux (la pilule) n'ont pas réduit la protection conférée par Cervarix.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fécondité

Les données concernant l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse sont insuffisantes. Si la grossesse survient en cours de vaccination vous devez consulter votre médecin. Il est recommandé de reporter la vaccination après la fin de la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Cervarix affecte votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

3. Comment Cervarix est-il administré ?

Comment le vaccin est administré

Le médecin ou l'infirmière administrera Cervarix par voie injectable dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Quelle quantité est administrée

Cervarix est destiné aux jeunes filles et aux femmes à partir de l'âge de 9 ans.

Le nombre total d'injections que vous recevrez dépend de votre âge au moment de la première injection :

Si vous avez entre 9 et 14 ans, Cervarix pourra être administré par votre médecin selon un schéma en 2 doses :

Première injection : à une date donnée

Deuxième injection : 6 mois après la première injection

Si vous avez 15 ans ou plus, Cervarix pourra être administré par votre médecin uniquement selon un schéma en 3 doses :

Première injection : à une date donnée

Deuxième injection : 1 mois après la première injection

Troisième injection : 6 mois après la première injection

Si nécessaire, le schéma de vaccination peut être plus flexible. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez avoir plus d'informations.

Quand Cervarix est utilisé pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Cervarix (et non un autre vaccin contre HPV) pour la totalité du schéma de vaccination.

Cervarix n'est pas recommandé pour une utilisation chez des filles de moins de 9 ans.

Le vaccin ne doit jamais être injecté dans une veine.

Si vous oubliez une dose :

Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmier (ère) pour les prochaines visites. Si vous oubliez de revenir à la date prévue, demandez conseil à votre médecin.

Si vous ne recevez pas la totalité du schéma de vaccination (deux ou trois injections selon votre âge au moment de la vaccination), il est possible que votre réponse à la vaccination et que votre protection ne soient pas optimales.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec Cervarix ont été les suivants :

- ◆ Très fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour au moins une dose de vaccin sur 10) :
 - douleur ou gêne au site d'injection
 - rougeur ou gonflement au site d'injection
 - maux de tête
 - douleurs musculaires, sensibilité ou faiblesse musculaire (non dues à l'effort)
 - fatigue

- ◆ Fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 10 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 100) :
 - symptômes gastro-intestinaux notamment nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
 - démangeaisons, éruption cutanée avec rougeur, urticaire
 - douleurs articulaires
 - fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Peu fréquents (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 100 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 1 000) :
 - infection des voies respiratoires supérieures (infection du nez, de la gorge ou de la trachée)
 - vertiges
 - autres réactions au site d'injection notamment induration, fourmillement ou engourdissement

Les effets indésirables rapportés durant la commercialisation de Cervarix incluent :

- des réactions allergiques. Elles peuvent être reconnues par les symptômes suivants :
 - éruption cutanée avec démangeaisons sur les mains et les pieds
 - gonflement des yeux et du visage
 - difficulté à respirer ou à avaler
 - chute soudaine de la pression artérielle et perte de connaissance.Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet médical. Cependant, si votre enfant présente n'importe lequel de ces symptômes, vous devez contacter d'urgence un médecin.
- un gonflement des ganglions au niveau du cou, des aisselles ou des aines
- un évanouissement parfois accompagné de secousses ou de raideurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cervarix ?

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Cervarix

- Les substances actives sont :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL)³ 50 microgrammes

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

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

- Les autres composants sont : chlorure de sodium (NaCl), phosphate monosodique dihydraté (NaH₂PO₄.2 H₂O) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Cervarix et contenu de l'emballage extérieur

Suspension injectable en seringue préremplie.

Cervarix est une suspension trouble blanche.

Cervarix est disponible en seringues préremplies (0,5 ml), avec ou sans aiguilles, conditionnées en boîtes de 1 et 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

gskcyprus@gsk.com

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Cervarix doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur. Toutefois, pour les présentations unidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C.

Durant le stockage de la seringue, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

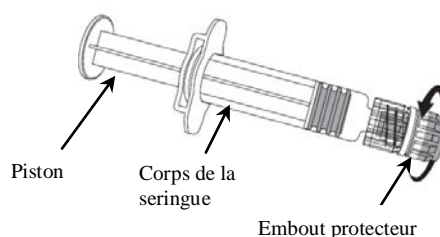
Avant administration, le contenu de la seringue doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence de toute particule étrangère éventuelle et/ou toute altération de l'aspect physique.

En cas de non conformité, jetez le vaccin.

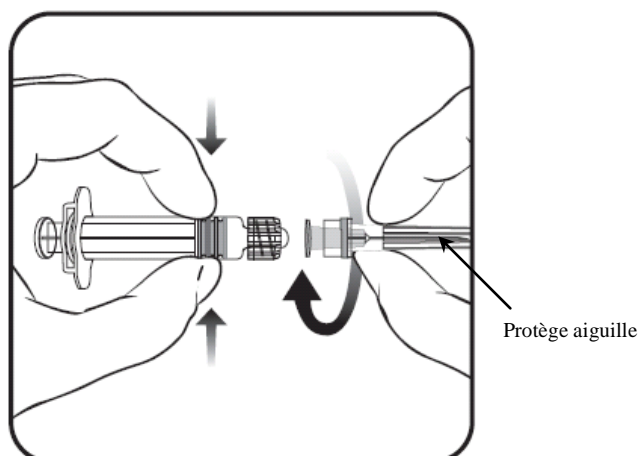
Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie

1. En tenant le **corps** de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage.



3. Enlever le protège aiguille, ce qui à l'occasion peut être un peu difficile.

4. Administrer le vaccin.

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