

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani¹ typus 16 proteinum L1^{2,3,4} 20 mikrogramů
Papillomaviri humani¹ typus 18 proteinum L1^{2,3,4} 20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

3-*O*-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL)³ 50 mikrogramů

³adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramů Al³⁺

⁴L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k podání dívkám ve věku od 9 let k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma závisí na věku subjektu.

Věk v době podání první dávky	Imunizace a schéma
9 až 14 let včetně*	Dvě dávky každá po 0,5 ml. Druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsíci po první dávce

od 15 let a starší	Tři dávky každá po 0,5 ml v 0, 1, 6 měsících**
--------------------	--

*Pokud je druhá dávka vakcíny podána před 5. měsícem po první dávce, vždy má být podána třetí dávka.

**Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsíci po první dávce a třetí dávka mezi 5 a 12 měsíci po první dávce.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 9 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Způsob podání

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Cervarix je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcínálními nebo nevakcínálními typy (viz bod 5.1 „Účinnost u žen s prokázanou HVP-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie“).

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny.

S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě (viz bod 5.1), nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Cervarix s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs ≥ 10 mIU/ml byl při současném podání 98,3 % a po podání samotné vakcíny Twinrix 100 %. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs ≥ 10 mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost vakcíny Cervarix.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 10 476 případů těhotenství včetně 5 387 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasný porod a spontánní potrat) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tyto údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání vakcíny Cervarix v průběhu těhotenství.

Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8 130 oproti kontrolní skupině = 5 786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

Výčet nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly rozříděny podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:
Velmi časté ($\geq 1/10$);
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);
Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

- *Klinické studie*

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy;
Méně časté: závrať.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie;
Časté: arthralgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava;
Časté: horečka ($\geq 38\text{ °C}$);
Méně časté: jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie.

Při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

- *Postmarketingová data*

Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie.

Poruchy imunitního systému:

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém.

Poruchy nervového systému:

Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

Cervarix je adjuvovaná neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů a 70 % vulválních a vaginálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně souvisejících s HPV. Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit cervikální karcinom (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %).

Termín „premaligní genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplasii vysokého stupně (CIN2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Klinické studie

Klinická účinnost u žen ve věku 15 až 25 let

Účinnost vakcíny Cervarix byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19 778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68.
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byla incidentní infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako přídatný endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíců přetrvávající infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez předchozího screeningu na přítomnost HPV infekce, tj. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíců přetrvávající infekce.

Infekce přetrvávající alespoň 6 měsíců se rovněž ukázala jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu.

Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1 113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve

studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíců přetrvávající infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost vakcíny Cervarix proti 12 měsíců přetrvávající infekci HPV-16/18 (95% IS: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů přetrvávající infekce HPV-16 a pět případů přetrvávající infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Ve studii HPV-023 byly subjekty z brazilské kohorty (N = 437) studie 001/007 sledovány v průměru 8,9 let (standardní odchylka 0,4 roku) po první dávce. Ve studii HPV-023 nebyly při ukončení studie v očkované skupině žádné případy infekce nebo případy histopatologických lézí souvisejících s HPV-16 nebo HPV-18. Ve skupině s placebem byly 4 případy 6 měsíců přetrvávající infekce a 1 případ 12 měsíců přetrvávající infekce. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou s placebem z hlediska těchto endpointů studie.

Profylaktická účinnost proti HPV-16/18 u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Primární analýzy účinnosti byly ve studii HPV-008 provedeny v kohortě očkované podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro HPV typ posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy se závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5 % celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Byly provedeny dvě analýzy ve studii HPV-008. Analýza spouštěcí události, byla provedena v ATP kohortě, jakmile bylo dosaženo 36 případů CIN2+ asociovaných s HPV-16/18. Druhá analýza byla provedena na konci studie.

Účinnost vakcíny proti CIN2+ jako primárnímu endpointu na konci studie je shrnuta v tabulce 1. V doplňkové analýze byla účinnost vakcíny Cervarix hodnocena proti CIN3+ lézím asociovaným s HPV-16/18.

Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) asociovaným s HPV-16/18 (ATP kohorta)

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů

⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které obdržely 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

⁽²⁾ včetně 4 případů CIN2+ a 2 případů CIN3+, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou).

⁽³⁾ průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byla účinnost 92,9 % (96,1% CI: 79,9; 98,3) proti CIN2+ a 80 % (96,1% CI: 0,3; 98,1) proti CIN3+. Navíc byla demonstrována statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2+ individuálně spojená s HPV-16 a HPV-18.

Dále byly zkoumány případy s mnohočetnými HPV typy, kde se hodnotily HPV typy za pomoci PCR (polymerázové řetězové reakce) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků. Cílem bylo provést k již detekovaným HPV typům v lézi tzv. typově specifickou analýzu, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi. Tato dodatečná „post-hoc“ analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které neměly kauzální souvislost s HPV-16 nebo HPV-18 infekcemi získanými v průběhu klinické studie. Na základě této typově specifické „post hoc“ analýzy se vyskytl 1 případ CIN2+ ve skupině očkované ve srovnání s 92 případy v kontrolní skupině (účinnost 98,9 % (95% CI: 93,8; 100) a žádný případ CIN3+ ve skupině očkováných ve srovnání s 22 případy v kontrolní skupině (účinnost 100 % (95% CI: 81,8; 100) na konci studie.

V analýze spouštěcích událostí byla v ATP kohortě pozorována účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny ve stejné kohortě proti CIN1+ souvisejících s HPV-16/18 byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7). V analýze na konci studie byla v AIS kohortě účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

V analýze na konci studie byly v ATP kohortě související s HPV-16 nebo HPV-18 pozorovány 2 případy VIN2+ nebo VaIN2+ ve skupině, která obdržela vakcínu a 7 případů v kontrolní skupině. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou kontrolní z hlediska těchto endpointů studie.

Účinnost vakcíny v ATP kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (kohorta ATP)

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
12 měsíců přetrvávající infekce	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byly výsledky účinnosti 94,3 % (96,1% CI: 91,5; 96,3) proti 6 měsíců přetrvávající infekci a 91,4% (96,1% CI: 89,4; 95,4) proti 12 měsíců přetrvávající infekci.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně (HPV DNA pozitivní), byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími typy HPV.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na

počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny. Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix. TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, na konci studie je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV- 16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% účinnosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce :

Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV- 16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6; 64,8)
12 měsíců přetrvávající infekce	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie.
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HP-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo, a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně hodnocena na konci studie (tabulka 5).

TVC-naivní kohorta je podmnožinou TVC kohorty a zahrnuje ženy s normální cytologií a ženy, které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a séronegativní na HPV-16 a HPV-18 při vstupu do studie.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi

Analýza na konci studie ⁽³⁾		
--	--	--

	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (95% CI)
	N	případy	N	případy	
CIN2+					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC ⁽²⁾	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
⁽¹⁾ TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18.					
⁽²⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu.					
⁽³⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce					

V analýze na konci studie Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně kličkové elektrochirurgické excize [LEEP], konizace studeným nožem a laserových zákroků) o 70,2 % (95% CI: 57,8; 79,3) u TVC-naivní populace a o 33,2 % (95% CI: 20,8; 43,7) u TVC.

Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 pro 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza účinnosti proti primárnímu endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí v CIN2+ lézích. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly mnohočetnými infekcemi ovlivněny méně.

U typů HPV-31, 33 a 45 byla prokázána konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, což byly endpointy ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny na konci studie proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN 2+ lézím asociovaným s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

Tabulka 6: Účinnost vakcíny u nevakcinálních onkogenních HPV typů

HPV typ	ATP ⁽¹⁾					
	6 měsíců přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n	n		n	n	
Typy příbuzné s HPV-16 (A9 druhy)						
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)
Typy příbuzné s HPV-18 (A7 druhy)						
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)
Další typy						
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 = počet případů ⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ. Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statisticky významnou. Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.						

Klinická účinnost u žen ve věku 26 let a starších

Účinnost vakcíny Cervarix byla posouzena ve dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (HPV-015) tak, že zahrnovala celkové množství 5 777 žen ve věku 26 let a starších. Studie byla provedena v Severní Americe, Latinské Americe, Asii a Evropě a zahrnovala i ženy s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce. Jakmile všichni jedinci ve studii absolvovali návštěvu po 48 měsících, byla provedena předběžná analýza.

Primární analýza účinnosti byla provedena v ATP kohortě a TVC kohortě.

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci vyvolané HPV-16/18 (relevantní náhradní marker karcinomu děložního čípku) je shrnuta v následující tabulce.

Tabulka 7: Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci vyvolané HPV 16/18 v ATP a TVC

HPV-16/18 ukazatel	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	kontrola	% účinnost (97,7% CI)	Cervarix	kontrola	% účinnost (97,7% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M PI	6/1 859	34/1 822	82,9 % (53,8; 95,1)	71/2 767	132/2 776	47 % (25,4; 62,7)

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů hlášených alespoň s jednou událostí v každé skupině

6M PI = 6 měsíců přetrvávání infekce

CI = Interval spolehlivosti

⁽¹⁾ 3 dávky vakcíny, DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro odpovídající HPV typ (HPV-16 a/nebo HPV-18)

⁽²⁾ alespoň jedna dávka vakcíny, bez ohledu na HPV DNA a sérostatut v měsíci 0 včetně 15 % subjektů s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci byla 79,1 % (97,7% CI [27,6; 95,9]) u HPV-31 a 76,9 % (97,7% CI [18,5; 95,6]) u HPV-45 v ATP kohortě (3 dávky vakcíny, negativní DNA v měsíci 0 a 6 pro příslušný typ HPV).

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci byla 23,2 % (97,7% CI [-23,3; 52,5]) u HPV-31 a 67,7 % (97,7% CI [35,9; 84,9]) u HPV-45 v TVC.

Imunogenicitá

Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti přetrvávající infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

Imunogenicitu indukovanou třemi dávkami vakcíny Cervarix byla hodnocena u 5 465 žen ve věku od 9 do 55 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u více než 99 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikovány, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007) byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 113 měsíců. 92 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M107-M113] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 8,9 let. 100 % (95% CI: 96,1; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M107-M113]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenicitu až do měsíce 48 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním očkovacím schématu (to je po třech dávkách).

Překlenutí účinku vakcíny Cervarix od mladých dospělých žen k dospívajícím

V souhrnných analýzách (HPV-029,-30 & -48), došlo u dívek ve věku 9 let k 99,7% sérokonverzi na typ HPV 16 a 100% sérokonverzi na typ HPV 18 a hlavně došlo k sérokonverzi po třetí dávce (v 7. měsíci) s GMT nejméně 1,4krát a 2,4krát vyšší v porovnání s dívkami ve věku 10 až 14 let a dospívajících a ženami 15 až 25 let.

Ve dvou klinických studiích (HPV-012 & -013) provedených u dívek ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let.

V klinických studiích (HPV-070 a HPV-048) provedených u dívek ve věku 9 až 14 let, které obdržely dvou dávkové očkovací schéma (měsíc 0, 6 nebo měsíc 0, 12) a u mladých žen ve věku 15 – 25 let, které obdržely vakcínu Cervarix podle standardního schématu měsíc 0, 1, 6, došlo jeden měsíc po druhé dávce u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Imunitní odpověď po 2 dávkách u dívek ve věku 9 až 14 let byla non-inferiorní k odpovědi po 3. dávce u žen ve věku 15 až 25 let.

Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost vakcíny Cervarix pro věk 9 až 14 let.

Imunogenicitu u žen ve věku 26 let a starších

Ve fázi III studie (HPV-015) byly původně séronegativní ženy ve věku 26 let a starší ve 48. měsíci, tj. 42 měsíců po ukončení celkového očkovacího schématu, ve 100 % séropozitivní pro anti-HPV-16 a v 99,4 % zůstaly séropozitivní pro anti-HPV-18. Všechny v úvodu séropozitivní ženy zůstaly séropozitivní pro oba typy anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátek. Titr protilátek dosáhl vrcholu v 7. měsíci, pak postupně klesal až do 18. měsíce, kdy se ustálil do hodnot přítomných až do 48. měsíce.

Imunogenicitu u žen infikovaných HIV virem

V klinické studii HPV-020, která byla provedena v Jižní Africe, bylo 22 HIV neinfikovaných a 42 HIV infikovaných jedinců (WHO klinické stadium 1; ATP kohorta pro imunogenicitu) očkováno vakcínou Cervarix. Jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc) byli všichni jedinci při použití ELISA assay séropozitivní pro oba typy HPV 16 a 18 a séropozitivita na oba typy HPV 16 a 18 byla setrvalá až do 12. měsíce. Hodnoty GMT byly u HIV infikované skupiny nižší (bez překrývání 95% intervalu spolehlivosti). Klinická významnost tohoto pozorování je nejasná. Funkční protilátky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné údaje o ochraně proti perzistentní infekci nebo prekancerózním lézím u HIV infikovaných žen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Není relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH₂PO₄·2 H₂O)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve.

Nicméně, u jednodávkového balení zůstává stabilní, je-li uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

Velikosti balení jsou 1, 10 a 100 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.září 2007.

Datum posledního prodloužení registrace: 17.září 2012.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze, vícedávková
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramů Al ³⁺
--	---------------------------------------

⁴L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Vakcína je ve vícedávkovém balení. Počet dávek v jedné lahvičce je uveden v bodě 6.5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.
Zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k podání dívkám ve věku od 9 let k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma závisí na věku subjektu.

Věk v době podání první dávky	Imunizace a schéma
-------------------------------	--------------------

9 až 14 let včetně*	Dvě dávky každá po 0,5 ml. Druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsíci po první dávce
od 15 let a starší	Tři dávky každá po 0,5 ml v 0, 1, 6 měsících**

*Pokud je druhá dávka vakcíny podána před 5. měsícem po první dávce, vždy má být podána třetí dávka.

**Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsíci po první dávce a třetí dávka mezi 5 a 12 měsíci po první dávce.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 9 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Způsob podání

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovanych jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Cervarix je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 „Účinnost u žen s prokázanou HPV-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie“).

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny.

S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě (viz bod 5.1), nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Cervarix s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs \geq 10mIU/ml byl při současném podání 98,3 % a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs \geq 10mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost vakcíny Cervarix.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 10 476 případů těhotenství včetně 5 387 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasný porod a spontánní potrat) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tyto údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání vakcíny Cervarix v průběhu těhotenství.

Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8 130 oproti kontrolní skupině = 5 786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

Výčet nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly rozříděny podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

- *Klinické studie*

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy;

Méně časté: závrať.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie;

Časté: arthralgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava;

Časté: horečka ($\geq 38\ ^\circ\text{C}$);

Méně časté: jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie.

Při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

- *Postmarketingová data*

Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie.

Poruchy imunitního systému:

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém.

Poruchy nervového systému:

Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

Cervarix je adjuvovaná neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů a 70 % vulválních a vaginálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně souvisejících s HPV. Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit cervikální karcinom (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %).

Termín „premaligní genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplasii vysokého stupně (CIN2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Klinické studie

Klinická účinnost u žen ve věku 15 až 25 let

Účinnost vakcíny Cervarix byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19 778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68.
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byla incidentní infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako přídatný endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíců přetrvávající infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez předchozího screeningu na přítomnost HPV infekce, tj. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíců přetrvávající infekce.

Infekce přetrvávající alespoň 6 měsíců se rovněž ukázala jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu.

Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1 113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíců přetrvávající infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost vakcíny Cervarix proti 12 měsíců přetrvávající infekci HPV-16/18 (95% IS: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů přetrvávající infekce HPV-16 a pět případů přetrvávající infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Ve studii HPV-023 byly subjekty z brazilské kohorty (N = 437) studie 001/007 sledovány v průměru 8,9 let (standardní odchylka 0,4 roku) po první dávce. Ve studii HPV-023 nebyly při ukončení studie v očkované skupině žádné případy infekce nebo případy histopatologických lézí souvisejících s HPV-16 nebo HPV-18. Ve skupině s placebem byly 4 případy 6 měsíců přetrvávající infekce a 1 případ 12 měsíců přetrvávající infekce. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou s placebem z hlediska těchto endpointů studie.

Profylaktická účinnost proti HPV-16/18 u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Primární analýzy účinnosti byly ve studii HPV-008 provedeny v kohortě očkované podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro HPV typ posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy se závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5 % celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Byly provedeny dvě analýzy ve studii HPV-008. Analýza spouštěcí události, byla provedena v ATP kohortě, jakmile bylo dosaženo 36 případů CIN2+ asociovaných s HPV-16/18. Druhá analýza byla provedena na konci studie.

Účinnost vakcíny proti CIN2+ jako primárnímu endpointu na konci studie je shrnuta v tabulce 1. V doplňkové analýze byla účinnost vakcíny Cervarix hodnocena proti CIN3+ lézím asociovaným s HPV-16/18.

Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) asociovaným s HPV-16/18 (ATP kohorta)

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů

⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které obdržely 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

⁽²⁾ včetně 4 případů CIN2+ a 2 případů CIN3+, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou).

⁽³⁾ průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byla účinnost 92,9% (96,1% CI: 79,9; 98,3) proti CIN2+ a 80% (96,1% CI: 0,3; 98,1) proti CIN3+. Navíc byla demonstrována statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2+ individuálně spojená s HPV-16 a HPV-18.

Dále byly zkoumány případy s mnohočetnými HPV typy, kde se hodnotily HPV typy za pomoci PCR (polymerázové řetězové reakce) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků. Cílem bylo provést k již detekovaným HPV typům v lézi tzv. typově specifickou analýzu, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi. Tato dodatečná „post-hoc“ analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které neměly kauzální souvislost s HPV-16 nebo HPV-18 infekcemi získanými v průběhu klinické studie. Na základě této typově specifické „post hoc“ analýzy se vyskytl 1 případ CIN2+ ve skupině očkované ve srovnání s 92 případy v kontrolní skupině (účinnost 98,9 % (95% CI: 93,8; 100) a žádný případ CIN3+ ve skupině očkovaných ve srovnání s 22 případy v kontrolní skupině (účinnost 100 % (95% CI: 81,8; 100) na konci studie.

V analýze spouštěcích událostí byla v ATP kohortě pozorována účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny ve stejné kohortě proti CIN1+ souvisejících s HPV-16/18 byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7). V analýze na konci studie byla v AIS kohortě účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV 16/18 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

V analýze na konci studie byly v ATP kohortě související s HPV-16 nebo HPV-18 pozorovány 2 případy VIN2+ nebo VaIN2+ ve skupině, která obdržela vakcínu a 7 případů v kontrolní skupině. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou kontrolní z hlediska těchto endpointů studie.

Účinnost vakcíny v ATP kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (kohorta ATP)

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
12 měsíců přetrvávající infekce	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byly výsledky účinnosti 94,3 % (96,1% CI: 91,5; 96,3) proti 6 měsíců přetrvávající infekci a 91,4% (96,1% CI: 89,4; 95,4) proti 12 měsíců přetrvávající infekci.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně (HPV DNA pozitivní), byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícím typem HPV.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV.

Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny.

Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix.

TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, na konci studie je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% účinnosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 4:

Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6; 64,8)
12 měsíců přetrvávající infekce	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie.
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HP-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo, a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně hodnocena na konci studie (tabulka 5).

TVC-naivní kohorta je podmnožinou TVC kohorty a zahrnuje ženy s normální cytologií a ženy, které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a séronegativní na HPV-16 a HPV-18 při vstupu do studie.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi

	Analýza na konci studie ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (95% CI)
	N	případy	N	případy	
CIN2+					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC ⁽²⁾	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
⁽¹⁾ TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18.					
⁽²⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu.					
⁽³⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce					

V analýze na konci studie Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně klíčkové elektrochirurgické excize [LEEP], konizace studeným nožem a laserových zákroků) o 70,2 % (95% CI: 57,8; 79,3) u TVC-naivní populace a o 33,2 % (95% CI: 20,8; 43,7) u TVC.

Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 pro 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza účinnosti proti primárnímu endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí v CIN2+ lézích. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly mnohočetnými infekcemi ovlivněny méně.

U typů HPV-31, 33 a 45 byla prokázána konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, což byly endpointy ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny na konci studie proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN 2+ lézím asociovaným s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

Tabulka 6: Účinnost vakcíny u nevakcinálních onkogenních HPV typů

HPV typ	ATP ⁽¹⁾					
	6 měsíců přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n	n		n	n	
Typy příbuzné s HPV-16 (A9 druhy)						
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)
Typy příbuzné s HPV-18 (A7 druhy)						
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)
Další typy						
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 = počet případů						
⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ.						
Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statisticky významnou.						
Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.						

Klinická účinnost u žen ve věku 26 let a starších

Účinnost vakcíny Cervarix byla posouzena ve dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (HPV-015) tak, že zahrnovala celkové množství 5 777 žen ve věku 26 let a starších. Studie byla provedena v Severní Americe, Latinské Americe, Asii a Evropě a zahrnovala i ženy s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce. Jakmile všichni jedinci ve studii absolvovali návštěvu po 48 měsících, byla provedena předběžná analýza.

Primární analýza účinnosti byla provedena v ATP kohortě a TVC kohortě.

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci vyvolané HPV-16/18 (relevantní náhradní marker karcinomu děložního čípku) je shrnuta v následující tabulce.

Tabulka 7: Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci vyvolané HPV 16/18 v ATP a TVC

HPV-16/18 ukazatel	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	kontrola	% účinnost (97,7% CI)	Cervarix	kontrola	% účinnost (97,7% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M PI	6/1 859	34/1 822	82,9 % (53,8; 95,1)	71/2 767	132/2 776	47 % (25,4; 62,7)
N = počet subjektů v každé skupině						
n = počet subjektů hlášených alespoň s jednou událostí v každé skupině						
6M PI = 6 měsíců přetrvávání infekce						
CI = Interval spolehlivosti						
⁽¹⁾ 3 dávky vakcíny, DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro odpovídající HPV typ (HPV-16 a/nebo HPV-18)						
⁽²⁾ alespoň jedna dávka vakcíny, bez ohledu na HPV DNA a sérostatut v měsíci 0 včetně 15 % subjektů s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce						

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci byla 79,1 % (97,7% CI [27,6; 95,9]) u HPV-31 a 76,9 % (97,7% CI [18,5; 95,6]) u HPV-45 v ATP kohortě (3 dávky vakcíny, negativní DNA v měsíci 0 a 6 pro příslušný typ HPV).

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci byla 23,2 % (97,7% CI [-23,3; 52,5]) u HPV-31 a 67,7 % (97,7% CI [35,9; 84,9]) u HPV-45 v TVC.

Imunogenicita

Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti přetrvávající infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

Imunogenicita indukovaná třemi dávkami vakcíny Cervarix byla hodnocena u 5 465 žen ve věku od 9 do 55 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u více než 99 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007) byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 113 měsíců. 92 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M107-M113] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 8,9 let. 100 % (95% CI: 96,1; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M107-M113]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenicita až do měsíce 48 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním očkovacím schématu (to je po třech dávkách).

Překlenutí účinku vakcíny Cervarix od mladých dospělých žen k dospívajícím

V souhrnných analýzách (HPV-029,-30 & -48), došlo u dívek ve věku 9 let k 99,7% sérokonverzi na typ HPV 16 a 100% sérokonverzi na typ HPV 18 a hlavně došlo k sérokonverzi po třetí dávce (v 7. měsíci) s GMT nejméně 1,4krát a 2,4krát vyšší v porovnání s dívkami ve věku 10 až 14 let a dospívajících a ženami 15 až 25 let.

Ve dvou klinických studiích (HPV-012 & -013) provedených u dívek ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let.

V klinických studiích (HPV-070 a HPV-048) provedených u dívek ve věku 9 až 14 let, které obdržely dvou dávkové očkovací schéma (měsíc 0, 6 nebo měsíc 0, 12) a u mladých žen ve věku 15 – 25 let, které obdržely vakcínu Cervarix podle standardního schématu měsíc 0, 1, 6, došlo jeden měsíc po druhé dávce u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Imunitní odpověď po 2 dávkách u dívek ve věku 9 až 14 let byla non-inferiorní k odpovědi po 3. dávce u žen ve věku 15 až 25 let.

Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost vakcíny Cervarix pro věk 9 až 14 let.

Imunogenicitu u žen ve věku 26 let a starších

Ve fázi III studie (HPV-015) byly původně séronegativní ženy ve věku 26 let a starší ve 48. měsíci, tj. 42 měsíců po ukončení celkového očkovacího schématu, ve 100 % séropozitivní pro anti-HPV-16 a v 99,4 % zůstaly séropozitivní pro anti-HPV-18. Všechny v úvodu séropozitivní ženy zůstaly séropozitivní pro oba typy anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátek. Titr protilátek dosáhl vrcholu v 7. měsíci, pak postupně klesal až do 18. měsíce, kdy se ustálil do hodnot přítomných až do 48. měsíce.

Imunogenicitu u žen infikovaných HIV virem

V klinické studii HPV-020, která byla provedena v Jižní Africe, bylo 22 HIV neinfikovaných a 42 HIV infikovaných jedinců (WHO klinické stadium 1; ATP kohorta pro imunogenicitu) očkováno vakcínou Cervarix. Jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc) byli všichni jedinci při použití ELISA assay séropozitivní pro oba typy HPV 16 a 18 a séropozitivita na oba typy HPV 16 a 18 byla setrvalá až do 12. měsíce. Hodnoty GMT byly u HIV infikované skupiny nižší (bez překrývání 95% intervalu spolehlivosti). Klinická významnost tohoto pozorování je nejasná. Funkční protilátky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné údaje o ochraně proti perzistentní infekci nebo prekancerózním lézím u HIV infikovaných žen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Není relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH₂PO₄·2 H₂O)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibilita

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve.

Nicméně, u vícedávková balení zůstává stabilní, je-li uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C.

Po otevření je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Použití po prvním otevření viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml suspenze v dvoudávkové lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

Velikosti balení jsou 1, 10 a 100 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Při použití vícedávkové lahvičky musí být k odebrání každé dávky (0,5 ml) použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.září 2007.

Datum posledního prodloužení registrace: 17.září 2012.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramů Al ³⁺
--	---------------------------------------

⁴L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k podání dívkám ve věku od 9 let k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma závisí na věku subjektu.

Věk v době podání první dávky	Imunizace a schéma
9 až 14 let včetně*	Dvě dávky každá po 0,5 ml. Druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsíci po první dávce

od 15 let a starší	Tři dávky každá po 0,5 ml v 0, 1, 6 měsících**
--------------------	--

*Pokud je druhá dávka vakcíny podána před 5. měsícem po první dávce, vždy má být podána třetí dávka.

**Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsíci po první dávce a třetí dávka mezi 5 a 12 měsíci po první dávce.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 9 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Způsob podání

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Cervarix je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto

není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcínálními nebo nevakcínálními typy (viz bod 5.1 „Účinnost u žen s prokázanou HPV-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie“).

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny.

S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě (viz bod 5.1), nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Cervarix s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs ≥ 10 mIU/ml byl při současném podání 98,3 % a po podání samotné vakcíny Twinrix 100 %. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs ≥ 10 mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost vakcíny Cervarix.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 10 476 případů těhotenství včetně 5 387 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasný porod a spontánní potrat) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tyto údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání vakcíny Cervarix v průběhu těhotenství.

Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8 130 oproti kontrolní skupině = 5 786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

Výčet nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly rozříděny podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

- *Klinické studie*

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy;

Méně časté: závrať.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie;

Časté: arthralgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava;

Časté: horečka (≥ 38 °C);

Méně časté: jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie.

Při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

- *Postmarketingová data*

Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie.

Poruchy imunitního systému:

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém.

Poruchy nervového systému:

Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

Cervarix je adjuvovaná neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů a 70 % vulválních a vaginálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně souvisejících s HPV. Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit cervikální karcinom (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %).

Termín „premaligní genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplasii vysokého stupně (CIN2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Klinické studie

Klinická účinnost u žen ve věku 15 až 25 let

Účinnost vakcíny Cervarix byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19 778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68.
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byla incidentní infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako přídatný endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíců přetrvávající infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez předchozího screeningu na přítomnost HPV infekce, tj. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíců přetrvávající infekce.

Infekce přetrvávající alespoň 6 měsíců se rovněž ukázala jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu.

Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesečkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1 113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíců přetrvávající infekce HPV-16/18 (4

HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost vakcíny Cervarix proti 12 měsíců přetrvávající infekci HPV-16/18 (95% IS: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů přetrvávající infekce HPV-16 a pět případů přetrvávající infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Ve studii HPV-023 byly subjekty z brazilské kohorty (N = 437) studie 001/007 sledovány v průměru 8,9 let (standardní odchylka 0,4 roku) po první dávce. Ve studii HPV-023 nebyly při ukončení studie v očkované skupině žádné případy infekce nebo případy histopatologických lézí souvisejících s HPV-16 nebo HPV-18. Ve skupině s placebem byly 4 případy 6 měsíců přetrvávající infekce a 1 případ 12 měsíců přetrvávající infekce. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou s placebem z hlediska těchto endpointů studie.

Profylaktická účinnost proti HPV-16/18 u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Primární analýzy účinnosti byly ve studii HPV-008 provedeny v kohortě očkované podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro HPV typ posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy se závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5 % celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Byly provedeny dvě analýzy ve studii HPV-008. Analýza spouštěcí události, byla provedena v ATP kohortě, jakmile bylo dosaženo 36 případů CIN2+ asociovaných s HPV-16/18. Druhá analýza byla provedena na konci studie.

Účinnost vakcíny proti CIN2+ jako primárnímu endpointu na konci studie je shrnuta v tabulce 1. V doplňkové analýze byla účinnost vakcíny Cervarix hodnocena proti CIN3+ lézím asociovaným s HPV-16/18.

Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) asociovaným s HPV-16/18 (ATP kohorta)

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů

⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které obdržely 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

⁽²⁾ včetně 4 případů CIN2+ a 2 případů CIN3+, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou).

⁽³⁾ průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byla účinnost 92,9 % (96,1% CI: 79,9; 98,3) proti CIN2+ a 80 % (96,1% CI: 0,3; 98,1) proti CIN3+. Navíc byla demonstrována statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2+ individuálně spojená s HPV-16 a HPV-18.

Dále byly zkoumány případy s mnohočetnými HPV typy, kde se hodnotily HPV typy za pomoci PCR (polymerázové řetězové reakce) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků.

Cílem bylo provést k již detekovaným HPV typům v lézi tzv. typově specifickou analýzu, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi. Tato dodatečná „post-hoc“ analýza vyloučila případy (ve vakcínované skupině i v kontrolní skupině), které neměly kauzální souvislost s HPV-16 nebo HPV-18 infekcemi získanými v průběhu klinické studie.

Na základě této typově specifické „post hoc“ analýzy se vyskytl 1 případ CIN2+ ve skupině očkované ve srovnání s 92 případy v kontrolní skupině (účinnost 98,9 % (95% CI: 93,8; 100) a žádný případ CIN3+ ve skupině očkováných ve srovnání s 22 případy v kontrolní skupině (účinnost 100 % (95% CI: 81,8; 100) na konci studie.

V analýze spouštěcích událostí byla v ATP kohortě pozorována účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny ve stejné kohortě proti CIN1+ souvisejících s HPV-16/18 byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7). V analýze na konci studie byla v AIS kohortě účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 92,8 % (95% CI: 87,1; 96,4).

V analýze na konci studie byly v ATP kohortě související s HPV-16 nebo HPV-18 pozorovány 2 případy VIN2+ nebo VaIN2+ ve skupině, která obdržela vakcínu a 7 případů v kontrolní skupině. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou kontrolní z hlediska těchto endpointů studie.

Účinnost vakcíny v ATP kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (kohorta ATP)

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
12 měsíců přetrvávající infekce	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině n = počet případů ⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18) ⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce			

V analýze spouštěcích událostí byly výsledky účinnosti 94,3 % (96,1% CI: 91,5; 96,3) proti 6 měsíců přetrvávající infekci a 91,4 % (96,1% CI: 89,4; 95,4) proti 12 měsíců přetrvávající infekci.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně (HPV DNA pozitivní), byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími typem HPV.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny.

Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix.

TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, na konci studie je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% účinnosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 4:

Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analýza na konci studie ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6; 64,8)
12 měsíců přetrvávající infekce	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie.
⁽²⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HP-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo, a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně hodnocena na konci studie (tabulka 5).

TVC-naivní kohorta je podmnožinou TVC kohorty a zahrnuje ženy s normální cytologií a ženy, které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a séronegativní na HPV-16 a HPV-18 při vstupu do studie.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi

	Analýza na konci studie ⁽³⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti

	N	případy	N	případy	
CIN2+					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC ⁽²⁾	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
⁽¹⁾ TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18.					
⁽²⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu.					
⁽³⁾ průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce					

V analýze na konci studie Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně kličkové elektrochirurgické excize [LEEP], konizace studeným nožem a laserových zákroků) o 70,2 % (95% CI: 57,8; 79,3) u TVC-naivní populace a o 33,2 % (95% CI: 20,8; 43,7) u TVC.

Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 pro 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza účinnosti proti primárnímu endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí v CIN2+ lézích. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly mnohočetnými infekcemi ovlivněny méně.

U typů HPV-31, 33 a 45 byla prokázána konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, což byly endpointy ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny na konci studie proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN 2+ lézím asociovaným s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

Tabulka 6: Účinnost vakcíny u nevakcinálních onkogenních HPV typů

HPV typ	ATP ⁽¹⁾					
	6 měsíců přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n	n		n	n	
Typy příbuzné s HPV-16 (A9 druhy)						
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)
Typy příbuzné s HPV-18 (A7 druhy)						
HPV-39	175	184	4,8 % (< 0; 23,1)	4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6 %	2	11	81,9 %

			(58,1; 83,9)			(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)
Další typy						
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 = počet případů (¹) ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ. Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statistický významnou. Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.						

Klinická účinnost u žen ve věku 26 let a starších

Účinnost vakcíny Cervarix byla posouzena ve dvojité zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (HPV-015) tak, že zahrnovala celkové množství 5 777 žen ve věku 26 let a starších. Studie byla provedena v Severní Americe, Latinské Americe, Asii a Evropě a zahrnovala i ženy s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce. Jakmile všichni jedinci ve studii absolvovali návštěvu po 48 měsících, byla provedena předběžná analýza.

Primární analýza účinnosti byla provedena v ATP kohortě a TVC kohortě.

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci vyvolané HPV-16/18 (relevantní náhradní marker karcinomu děložního čípku) je shrnuta v následující tabulce.

Tabulka 7: Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci vyvolané HPV 16/18 v ATP a TVC

HPV-16/18 ukazatel	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	kontrola	% účinnost (97,7% CI)	Cervarix	kontrola	% účinnost (97,7% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M PI	6/1 859	34/1 822	82,9 % (53,8; 95,1)	71/2 767	132/2 776	47 % (25,4; 62,7)

N = počet subjektů v každé skupině

n = počet subjektů hlášených alespoň s jednou událostí v každé skupině

6M PI = 6 měsíců přetrvávání infekce

CI = Interval spolehlivosti

(¹) 3 dávky vakcíny, DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro odpovídající HPV typ (HPV-16 a/nebo HPV-18)

(²) alespoň jedna dávka vakcíny, bez ohledu na HPV DNA a sérostatut v měsíci 0 včetně 15 % subjektů s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci byla 79,1 % (97,7% CI [27,6; 95,9]) u HPV-31 a 76,9 % (97,7% CI [18,5; 95,6]) u HPV-45 v ATP kohortě (3 dávky vakcíny, negativní DNA v měsíci 0 a 6 pro příslušný typ HPV).

Účinnost vakcíny proti 6 měsíců přetrvávající infekci byla 23,2 % (97,7% CI [-23,3; 52,5]) u HPV-31 a 67,7 % (97,7% CI [35,9; 84,9]) u HPV-45 v TVC.

Imunogenicita

Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti přetrvávající infekci spojená s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

Imunogenicitu indukovanou třemi dávkami vakcíny Cervarix byla hodnocena u 5 465 žen ve věku od 9 do 55 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u více než 99 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikovány, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007) byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 113 měsíců. 92 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M107-M113] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 8,9 let. 100 % (95% CI: 96,1; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M107-M113]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenicitu až do měsíce 48 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním očkovacím schématu (to je po třech dávkách).

Překlenutí účinku vakcíny Cervarix od mladých dospělých žen k dospívajícím

V souhrnných analýzách (HPV-029,-30 & -48), došlo u dívek ve věku 9 let k 99,7% sérokonverzi na typ HPV 16 a 100% sérokonverzi na typ HPV 18 a hlavně došlo k sérokonverzi po třetí dávce (v 7. měsíci) s GMT nejméně 1,4krát a 2,4krát vyšší v porovnání s dívkami ve věku 10 až 14 let a dospívajících a ženami 15 až 25 let.

Ve dvou klinických studiích (HPV-012 & -013) provedených u dívek ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let.

V klinických studiích (HPV-070 a HPV-048) provedených u dívek ve věku 9 až 14 let, které obdržely dvou dávkové očkovací schéma (měsíc 0, 6 nebo měsíc 0, 12) a u mladých žen ve věku 15 – 25 let, které obdržely vakcínu Cervarix podle standardního schématu měsíc 0, 1, 6, došlo jeden měsíc po druhé dávce u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Imunitní odpověď po 2 dávkách u dívek ve věku 9 až 14 let byla non-inferiorní k odpovědi po 3. dávce u žen ve věku 15 až 25 let.

Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost vakcíny Cervarix pro věk 9 až 14 let.

Imunogenicitu u žen ve věku 26 let a starších

Ve fázi III studie (HPV-015) byly původně séronegativní ženy ve věku 26 let a starší ve 48. měsíci, tj. 42 měsíců po ukončení celkového očkovacího schématu, ve 100 % séropozitivní pro anti-HPV-16 a v 99,4 % zůstaly séropozitivní pro anti-HPV-18. Všechny v úvodu séropozitivní ženy zůstaly séropozitivní pro oba typy anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátek. Titr protilátek dosáhl vrcholu v 7. měsíci, pak postupně klesal až do 18. měsíce, kdy se ustálil do hodnot přítomných až do 48. měsíce.

Imunogenicitu u žen infikovaných HIV virem

V klinické studii HPV-020, která byla provedena v Jižní Africe, bylo 22 HIV neinfikovaných a 42 HIV infikovaných jedinců (WHO klinické stadium 1; ATP kohorta pro imunogenicitu) očkováno vakcínou Cervarix. Jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc) byli všichni jedinci při použití ELISA assay séropozitivní pro oba typy HPV 16 a 18 a séropozitivita na oba typy HPV 16 a 18 byla setrvalá až do 12. měsíce. Hodnoty GMT byly u HIV infikované skupiny nižší (bez překrývání 95% intervalu spolehlivosti). Klinická významnost tohoto pozorování je nejasná. Funkční protilátky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné údaje o ochraně proti perzistentní infekci nebo prekancerózním lézím u HIV infikovaných žen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Není relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve.

Nicméně, u jednodávkového balení zůstává stabilní, je-li uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (butylpryž) s jehlami nebo bez jehel.

Velikosti balení jsou 1 a 10 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchování se ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

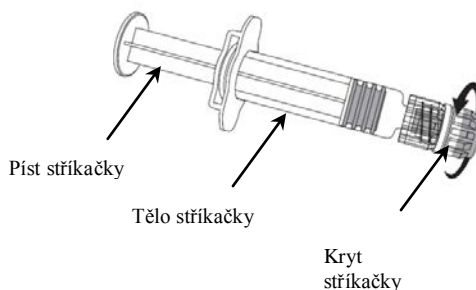
Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

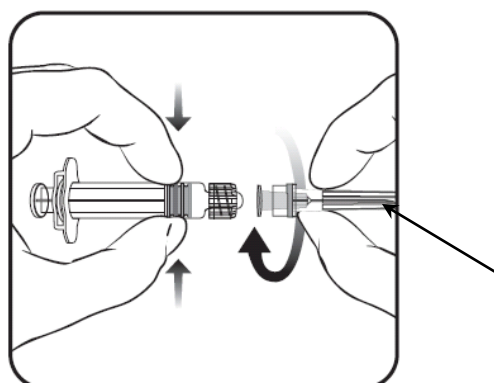
Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.



2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne.

3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly, což může jít někdy poněkud ztuhla.



4. Aplikujte vakcínu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.zář 2007.
Datum posledního prodloužení registrace: 17.zář 2012.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Názvy a adresy výrobců biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je třeba je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
JEDNODÁVKOVÁ LAHVIČKA, BALENÍ PO 1, 10, 100 KS**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

HPV typus 16 proteinum L1 ^{1,2}	20 mikrogramů
HPV typus 18 proteinum L1 ^{1,2}	20 mikrogramů

¹ adjuvovaný na AS04 obsahující: 3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ²	50 mikrogramů
---	---------------

² adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramů Al ³⁺
--	---------------------------------------

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze
1 lahvička
1 dávka (0,5 ml)

10 lahviček
10x 1 dávka (0,5 ml)

100 lahviček
100x 1 dávka (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intramuskulárnímu podání.
Před použitím protřepat.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/419/001 – balení po 1 ks

EU/1/07/419/002 – balení po 10 ks

EU/1/07/419/003 – balení po 100 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VÍCEDÁVKOVÁ LAHVIČKA, BALENÍ PO 1, 10, 100 KS**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze, vícedávková
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

HPV typus 16 proteinum L1 ^{1,2}	20 mikrogramů
HPV typus 18 proteinum L1 ^{1,2}	20 mikrogramů
¹ adjuvovaný na AS04 obsahující: 3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ²	50 mikrogramů
² adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramů Al ³⁺

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze
1 lahvička
2 dávky (1 ml)

10 lahviček
10x 2 dávky (1 ml)

100 lahviček
100x 2 dávky (1 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intramuskulárnímu podání.
Před použitím protřepat.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Po prvním otevření musí být vakcína aplikována ihned nebo během 6 hodin, pokud je uchovávána v chladničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/419/010 – balení po 1 ks

EU/1/07/419/011 – balení po 10 ks

EU/1/07/419/012 – balení po 100 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA S JEHLOU NEBO BEZ JEHLY,
BALENÍ PO 1, 10 KS**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

HPV typus 16 proteinum L1 ^{1,2}	20 mikrogramů
HPV typus 18 proteinum L1 ^{1,2}	20 mikrogramů

¹ adjuvovaný na AS04 obsahující: 3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ²	50 mikrogramů
---	---------------

² adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramů Al ³⁺
--	---------------------------------------

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze
1 předplněná injekční stříkačka
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček
10x 1 dávka (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel
10x 1 dávka (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček + 20 jehel
10x 1 dávka (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intramuskulárnímu podání.
Před použitím protřepat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/419/008 – balení po 1 ks bez jehly
EU/1/07/419/009 – balení po 10 ks bez jehly
EU/1/07/419/004 – balení po 1 ks s 1 jehlou
EU/1/07/419/006 – balení po 10 ks s 10 jehlami
EU/1/07/419/005 – balení po 1 ks se 2 jehlami
EU/1/07/419/007 – balení po 10 ks s 20 jehlami

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
TEXT NA ŠTÍTKU JEDNODÁVKOVÉ LAHVIČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cervarix
Injekční suspenze

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
TEXT NA ŠTÍTKU VÍCEDÁVKOVÉ LAHVIČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cervarix
Injekční suspenze

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

2 dávky (1 ml)

6. JINÉ

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
TEXT NA ŠTÍTKU PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cervarix
Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO PACIENTA

Cervarix injekční suspenze

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tuto vakcínu, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si tuto příbalovou informaci. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Cervarix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat
3. Jak se Cervarix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cervarix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Cervarix a k čemu se používá

Cervarix je vakcína určená k ochraně žen a dívek ve věku od 9 let před onemocněními způsobenými infekcí lidskými papilomaviry (HPV).

Mezi tato onemocnění patří:

- rakovina děložního čípku (rakovina čípku, což je spodní část dělohy),
- předrakovinné poškození ženských pohlavních orgánů (změny v buňkách děložního čípku, zevních pohlavních orgánů a pochvy, u nichž existuje riziko přeměny na rakovinu).

Typy lidských papilomavirů (HPV) obsažené ve vakcíně (HPV typ 16 a 18) jsou zodpovědné přibližně za 70 % případů rakoviny děložního čípku a 70 % prekancerózních poškození zevních pohlavních orgánů a pochvy. Další typy HPV mohou rovněž způsobit rakovinu děložního čípku. Očkovací látka Cervarix nechrání proti všem typům HPV.

Když je žena očkována vakcínou Cervarix, vytvoří imunitní systém (přirozený obranný systém organismu) protilátky proti HPV. V klinických studiích bylo prokázáno, že Cervarix chrání ženy ve věku 15 let a starší před onemocněními vyvolanými HPV typu 16 a 18. Cervarix rovněž stimuluje tvorbu protilátek u dívek ve věku 9 až 14 let.

Cervarix není infekční a nemůže proto vyvolat onemocnění způsobená HPV.

Cervarix se nepoužívá k léčení onemocnění způsobených HPV, pokud již v době očkování existují.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat

Nepodávejte Cervarix

- Jestliže jste alergická na kteroukoli z léčivých látek nebo na kteroukoli další složku této vakcíny (uvedenou v bodě 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka.

- Jestliže trpíte závažným infekčním onemocněním s vysokou horečkou. V takovém případě bude zřejmě nutné odložit očkování, dokud se neuzdravíte. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou pro očkování, ale přesto o tom nejdříve informujte lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím vakcíny Cervarix se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- zda máte problémy s krvácivostí nebo se Vám snadno tvoří modřiny.
- zda máte jakékoliv onemocnění, které snižuje Vaši odolnost vůči infekci, jako je například infekce HIV.

Při injekčním podávání vakcíny nebo i před ním může dojít k mdlobám (zvláště u dospívajících). Informujte proto lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste Vy nebo Vaše dítě již někdy při injekci omdleli.

Podobně jako je tomu u všech vakcín, ani Cervarix nemusí úplně chránit všechny očkované jedince.

Cervarix nechrání před onemocněními způsobenými infekcí HPV typu 16 nebo 18 osoby, které jsou již v době očkování nakaženy lidským papilomavirem typu 16 nebo 18.

I když Vás očkování může chránit před rakovinou děložního čípku, nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Měla byste proto pokračovat v plnění pokynů Vašeho lékaře ohledně vyšetření stěru z děložního čípku/PaP testu (testu, který odhalí změny v buňkách děložního čípku způsobené infekcí HPV) a v preventivních a ochranných opatřeních.

Protože Cervarix nebude chránit proti všem typům lidského papilomaviru, mají se nadále používat vhodné prostředky na ochranu před HPV a pohlavně přenosnými chorobami.

Cervarix nebude chránit před jinými onemocněními, která nejsou způsobena lidským papilomavirem.

Další léčivé přípravky a Cervarix

Cervarix může být během jedné návštěvy podán současně s kombinovanou booster (posilovací) vakcínou obsahující difterii (d - záškrt), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa – dáivý kašel) s inaktivovanou poliomyelitidou nebo bez inaktivované poliomyelity (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), nebo s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě (zánětu jater) A a B (Twinrix) nebo vakcínou proti hepatitidě B (Engerix B) do odlišného místa aplikace (jiná část Vašeho těla, např. druhá ruka).

Cervarix nemusí mít optimální účinek, pokud se podává s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

V klinických studiích nesnižovala perorální antikoncepce (např. tablety) ochranu vyvolanou vakcínou Cervarix.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které v současnosti užíváte, které jste v nedávné době užívala, nebo které možná budete užívat, nebo že jste v nedávné době dostala jakoukoliv jinou vakcínu.

Těhotenství, kojení a plodnost

O podávání vakcíny Cervarix v době těhotenství nejsou dostatečné údaje. Pokud během očkovacího období otěhotníte, měla byste se poradit se svým lékařem. Doporučuje se očkování odložit na dobu po ukončení těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než budete očkována touto vakcínou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by Cervarix ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak, pokud se necítíte dobře, neříďte vozidlo nebo neobsluhujte jakýkoliv stroj.

3. Jak se Cervarix podává

Jak se vakcína podává

Vakcínu Cervarix bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat formou injekce do svalu v horní části paže.

Kolik se vakcíny podává

Cervarix je určen pro očkování žen od 9 let věku a starších.

Celkový počet injekcí Vám bude podán na základě Vašeho věku v době podání první injekce:

Pokud jste ve věku mezi 9 a 14 lety

Obdržíte 2 injekce:

První injekce: ve zvolený den.

Druhá injekce: podává se mezi 5 a 13 měsíci po první injekci.

Pokud jste ve věku 15 let nebo starší

Obdržíte 3 injekce:

První injekce: ve zvolený den.

Druhá injekce: 1 měsíc po první injekci.

Třetí injekce: 6 měsíců po první injekci.

V případě nutnosti může být očkovací schéma pružnější. Prosím, požádejte svého lékaře o více informací.

Pokud se jako první dávka podá Cervarix, doporučuje se, aby se očkovací schéma dokončilo vakcínou Cervarix (a ne jinou vakcínou proti HPV).

Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 9 let.

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

Jestliže jste zapoměla, kdy máte dostat další dávku vakcíny Cervarix

Je důležité, abyste se ohledně dalších návštěv řídila instrukcemi svého lékaře nebo sestry. Pokud zapomenete přijít k lékaři pro další dávku vakcíny, zeptejte se ho, kdy máte přijít příště.

Pokud nedokončíte kompletní očkování (dvě nebo tři dávky dle Vašeho věku při očkování), nemusí se u Vás vyvinout nejlepší odezva na očkování a ochrana.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během klinických studií provedených s vakcínou Cervarix, byly následující:

- ◆ Velmi časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout více než 1x na 10 dávek vakcíny):
 - bolest a nepříjemný pocit v místě vpichu injekce;
 - zarudnutí a otok v místě vpichu injekce;

- bolest hlavy;
 - bolest svalů, svalová ochablost nebo slabost (není způsobeno cvičením);
 - únava.
- ◆ Časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 10 dávek, ale více než 1x na 100 dávek vakcíny):
 - gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti, zvracení, průjmu a bolesti břicha;
 - svědění, červená kožní vyrážka, kopřivka;
 - bolest kloubů;
 - horečka ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$).
 - ◆ Méně časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 100 dávek vakcíny, ale více než 1x na 1 000 dávek vakcíny):
 - infekce horních cest dýchacích (infekce nosu, hrdla nebo průdušnice);
 - závrať;
 - jiné reakce v místě vpichu, jako je tvrdá boule, mravenčení nebo pocit snížené citlivosti.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení vakcíny Cervarix na trh zahrnovaly:

- alergické reakce, které se projevují jako:
 - svědivá vyrážka na rukou a na nohou,
 - otoky kolem očí a otoky obličeje,
 - potíže s dýcháním a polykáním,
 - náhlý pokles krevního tlaku a ztráta vědomí.
 K těmto reakcím zpravidla dochází ještě předtím, než opustíte ordinaci lékaře. Nicméně pokud by se některé tyto příznaky u Vašeho dítěte vyskytly, musíte neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.
- otok žláz na krku, podpaždí nebo tříselech,
- mdloba někdy doprovázená třesem nebo ztuhlostí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Cervarix uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu tak, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Cervarix obsahuje

- Léčivými látkami jsou:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹ lidský papilomavirus = HPV

² adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramů Al³⁺

⁴ L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH₂PO₄·2 H₂O) a voda na injekci.

Jak Cervarix vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze.

Cervarix je zakalená bílá suspenze.

Cervarix je dostupný v balení po 1, 10 a 100 jednodávkových lahvičkách (0,5 ml).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

ГлаксoСмитКлайн 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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve. Nicméně, u jednodávkového balení zůstává stabilní, je-li uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C.

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cervarix injekční suspenze, vícedávková

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tuto vakcínu, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si tuto příbalovou informaci. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Cervarix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat
3. Jak se Cervarix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cervarix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Cervarix a k čemu se používá

Cervarix je vakcína určená k ochraně žen a dívek ve věku od 9 let před onemocněními způsobenými infekcí lidskými papilomaviry (HPV).

Mezi tato onemocnění patří:

- rakovina děložního čípku (rakovina čípku, což je spodní část dělohy),
- předrakovinné poškození ženských pohlavních orgánů (změny v buňkách děložního čípku, zevních pohlavních orgánů a pochvy, u nichž existuje riziko přeměny na rakovinu).

Typy lidských papilomavirů (HPV) obsažené ve vakcíně (HPV typ 16 a 18) jsou zodpovědné přibližně za 70 % případů rakoviny děložního čípku a 70 % prekancerózních poškození zevních pohlavních orgánů a pochvy. Další typy HPV mohou rovněž způsobit rakovinu děložního čípku. Očkovací látka Cervarix nechrání proti všem typům HPV.

Když je žena očkována vakcínou Cervarix, vytvoří imunitní systém (přirozený obranný systém organismu) protilátky proti HPV. V klinických studiích bylo prokázáno, že Cervarix chrání ženy ve věku 15 let a starší před onemocněními vyvolanými HPV typu 16 a 18. Cervarix rovněž stimuluje tvorbu protilátek u dívek ve věku 9 až 14 let.

Cervarix není infekční a nemůže proto vyvolat onemocnění způsobená HPV.

Cervarix se nepoužívá k léčení onemocnění způsobených HPV, pokud již v době očkování existují.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat

Nepodávejte Cervarix

- Jestliže jste alergická na kteroukoli z léčivých látek nebo na kteroukoli další složku této vakcíny (uvedenou v bodě 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka.

- Jestliže trpíte závažným infekčním onemocněním s vysokou horečkou. V takovém případě bude zřejmě nutné odložit očkování, dokud se neuzdravíte. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou pro očkování, ale přesto o tom nejdříve informujte lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím vakcíny Cervarix se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- zda máte problémy s krvácivostí nebo se Vám snadno tvoří modřiny.
- zda máte jakékoliv onemocnění, které snižuje Vaši odolnost vůči infekci, jako je například infekce HIV.

Při injekčním podávání vakcíny nebo i před ním může dojít k mdlobám (zvláště u dospívajících). Informujte proto lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste Vy nebo Vaše dítě již někdy při injekci omdleli.

Podobně jako je tomu u všech vakcín, ani Cervarix nemusí úplně chránit všechny očkované jedince.

Cervarix nechrání před onemocněními způsobenými infekcí HPV typu 16 nebo 18 osoby, které jsou již v době očkování nakaženy lidským papilomavirem typu 16 nebo 18.

I když Vás očkování může chránit před rakovinou děložního čípku, nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Měla byste proto pokračovat v plnění pokynů Vašeho lékaře ohledně vyšetření stěru z děložního čípku/PaP testu (testu, který odhalí změny v buňkách děložního čípku způsobené infekcí HPV) a v preventivních a ochranných opatřeních.

Protože Cervarix nebude chránit proti všem typům lidského papilomaviru, mají se nadále používat vhodné prostředky na ochranu před HPV a pohlavně přenosnými chorobami.

Cervarix nebude chránit před jinými onemocněními, která nejsou způsobena lidským papilomavirem.

Další léčivé přípravky a Cervarix

Cervarix může být během jedné návštěvy podán současně s kombinovanou booster (posilovací) vakcínou obsahující difterii (d - záškrt), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa – dáivý kašel) s inaktivovanou poliomyelitidou nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), nebo s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě (zánětu jater) A a B (Twinrix) nebo vakcínou proti hepatitidě B (Engerix B) do odlišného místa aplikace (jiná část Vašeho těla, např. druhá ruka).

Cervarix nemusí mít optimální účinek, pokud se podává s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

V klinických studiích nesnižovala perorální antikoncepce (např. tablety) ochranu vyvolanou vakcínou Cervarix.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které v současnosti užíváte, které jste v nedávné době užívala, nebo které možná budete užívat, nebo že jste v nedávné době dostala jakoukoliv jinou vakcínu.

Těhotenství, kojení a plodnost

O podávání vakcíny Cervarix v době těhotenství nejsou dostatečné údaje. Pokud během očkovacího období otěhotníte, měla byste se poradit se svým lékařem. Doporučuje se očkování odložit na dobu po ukončení těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než budete očkována touto vakcínou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by Cervarix ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak, pokud se necítíte dobře, neříďte vozidlo nebo neobsluhujte jakýkoliv stroj.

3. Jak se Cervarix podává

Jak se vakcína podává

Vakcínu Cervarix bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat formou injekce do svalu v horní části paže.

Kolik se vakcíny podává

Cervarix je určen pro očkování žen od 9 let věku a starších.

Celkový počet injekcí Vám bude podán na základě Vašeho věku v době podání první injekce:

Pokud jste ve věku mezi 9 a 14 lety

Obdržíte 2 injekce:

První injekce: ve zvolený den.

Druhá injekce: podává se mezi 5 a 13 měsíci po první injekci.

Pokud jste ve věku 15 let nebo starší

Obdržíte 3 injekce:

První injekce: ve zvolený den.

Druhá injekce: 1 měsíc po první injekci.

Třetí injekce: 6 měsíců po první injekci.

V případě nutnosti může být očkovací schéma pružnější. Prosím, požádejte svého lékaře o více informací.

Pokud se jako první dávka podá Cervarix, doporučuje se, aby se očkovací schéma dokončilo vakcínou Cervarix (a ne jinou vakcínou proti HPV).

Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 9 let.

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

Jestliže jste zapoměla, kdy máte dostat další dávku vakcíny Cervarix

Je důležité, abyste se ohledně dalších návštěv řídila instrukcemi svého lékaře nebo sestry. Pokud zapomenete přijít k lékaři pro další dávku vakcíny, zeptejte se ho, kdy máte přijít příště.

Pokud nedokončíte kompletní očkování (dvě nebo tři dávky dle Vašeho věku při očkování), nemusí se u Vás vyvinout nejlepší odezva na očkování a ochrana.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během klinických studií provedených s vakcínou Cervarix, byly následující:

- ◆ Velmi časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout více než 1x na 10 dávek vakcíny):
 - bolest a nepříjemný pocit v místě vpichu injekce;
 - zarudnutí a otok v místě vpichu injekce;

- bolest hlavy;
 - bolest svalů, svalová ochablost nebo slabost (není způsobeno cvičením);
 - únava.
- ◆ Časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 10 dávek, ale více než 1x na 100 dávek vakcíny):
 - gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti, zvracení, průjmu a bolesti břicha;
 - svědění, červená kožní vyrážka, kopřivka;
 - bolest kloubů;
 - horečka ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$).
 - ◆ Méně časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 100 dávek vakcíny, ale více než 1x na 1 000 dávek vakcíny):
 - infekce horních cest dýchacích (infekce nosu, hrdla nebo průdušnice);
 - závrať;
 - jiné reakce v místě vpichu, jako je tvrdá boule, mravenčení nebo pocit snížené citlivosti.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení vakcíny Cervarix na trh zahrnovaly:

- alergické reakce, které se projevují jako:
 - svědivá vyrážka na rukou a na nohou,
 - otoky kolem očí a otoky obličeje,
 - potíže s dýcháním a polykáním,
 - náhlý pokles krevního tlaku a ztráta vědomí.
 K těmto reakcím zpravidla dochází ještě předtím, než opustíte ordinaci lékaře. Nicméně pokud by se některé tyto příznaky u Vašeho dítěte vyskytly, musíte neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.
- otok žláz na krku, podpaždí nebo tříselech,
- mdloba někdy doprovázená třesem nebo ztuhlostí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Cervarix uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu tak, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Cervarix obsahuje

- Léčivými látkami jsou:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹ lidský papilomavirus = HPV

² adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramů Al³⁺

⁴ L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH₂PO₄·2 H₂O) a voda na injekci.

Jak Cervarix vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze.

Cervarix je zakalená bílá suspenze.

Cervarix je dostupný v balení po 1, 10 a 100 dvoudávkových lahvičkách (1 ml).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve. Nicméně, u vícedávkového balení zůstává stabilní, je-li uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě mezi 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě mezi 25 °C až 37 °C.

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Při použití vícedávkové lahvičky musí být k odebrání každé dávky (0,5 ml) použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tuto vakcínu, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si tuto příbalovou informaci. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Cervarix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat
3. Jak se Cervarix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cervarix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Cervarix a k čemu se používá

Cervarix je vakcína určená k ochraně žen a dívek ve věku od 9 let před onemocněními způsobenými infekcí lidskými papilomaviry (HPV).

Mezi tato onemocnění patří:

- rakovina děložního čípku (rakovina čípku, což je spodní část dělohy),
- předrakovinné poškození ženských pohlavních orgánů (změny v buňkách děložního čípku, zevních pohlavních orgánů a pochvy, u nichž existuje riziko přeměny na rakovinu).

Typy lidských papilomavirů (HPV) obsažené ve vakcíně (HPV typ 16 a 18) jsou zodpovědné přibližně za 70 % případů rakoviny děložního čípku a 70 % prekancerózních poškození zevních pohlavních orgánů a pochvy. Další typy HPV mohou rovněž způsobit rakovinu děložního čípku. Očkovací látka Cervarix nechrání proti všem typům HPV.

Když je žena očkována vakcínou Cervarix, vytvoří imunitní systém (přirozený obranný systém organismu) protilátky proti HPV. V klinických studiích bylo prokázáno, že Cervarix chrání ženy ve věku 15 let a starší před onemocněními vyvolanými HPV typu 16 a 18. Cervarix rovněž stimuluje tvorbu protilátek u dívek ve věku 9 až 14 let.

Cervarix není infekční a nemůže proto vyvolat onemocnění způsobená HPV.

Cervarix se nepoužívá k léčení onemocnění způsobených HPV, pokud již v době očkování existují.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat

Nepodávejte Cervarix

- Jestliže jste alergická na kteroukoli z léčivých látek nebo na kteroukoli další složku této vakcíny (uvedenou v bodě 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka.

- Jestliže trpíte závažným infekčním onemocněním s vysokou horečkou. V takovém případě bude zřejmě nutné odložit očkování, dokud se neuzdravíte. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou pro očkování, ale přesto o tom nejdříve informujte lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím vakcíny Cervarix se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- zda máte problémy s krvácivostí nebo se Vám snadno tvoří modřiny.
- zda máte jakékoliv onemocnění, které snižuje Vaši odolnost vůči infekci, jako je například infekce HIV.

Při injekčním podávání vakcíny nebo i před ním může dojít k mdlobám (zvláště u dospívajících). Informujte proto lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste Vy nebo Vaše dítě již někdy při injekci omdleli.

Podobně jako je tomu u všech vakcín, ani Cervarix nemusí úplně chránit všechny očkované jedince.

Cervarix nechrání před onemocněními způsobenými infekcí HPV typu 16 nebo 18 osoby, které jsou již v době očkování nakaženy lidským papilomavirem typu 16 nebo 18.

I když Vás očkování může chránit před rakovinou děložního čípku, nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Měla byste proto pokračovat v plnění pokynů Vašeho lékaře ohledně vyšetření stěru z děložního čípku/PaP testu (testu, který odhalí změny v buňkách děložního čípku způsobené infekcí HPV) a v preventivních a ochranných opatřeních.

Protože Cervarix nebude chránit proti všem typům lidského papilomaviru, mají se nadále používat vhodné prostředky na ochranu před HPV a pohlavně přenosnými chorobami.

Cervarix nebude chránit před jinými onemocněními, která nejsou způsobena lidským papilomavirem.

Další léčivé přípravky a Cervarix

Cervarix může být během jedné návštěvy podán současně s kombinovanou booster (posilovací) vakcínou obsahující difterii (d - záškrt), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa - dáivý kašel) s inaktivovanou poliomyelitidou nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), nebo s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě (zánětu jater) A a B (Twinrix) nebo vakcínou proti hepatitidě B (Engerix B) do odlišného místa aplikace (jiná část Vašeho těla, např. druhá ruka).

Cervarix nemusí mít optimální účinek, pokud se podává s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

V klinických studiích nesnižovala perorální antikoncepce (např. tablety) ochranu vyvolanou vakcínou Cervarix.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které v současnosti užíváte, které jste v nedávné době užívala, nebo které možná budete užívat, nebo že jste v nedávné době dostala jakoukoliv jinou vakcínu.

Těhotenství, kojení a plodnost

O podávání vakcíny Cervarix v době těhotenství nejsou dostatečné údaje. Pokud během očkovacího období otěhotníte, měla byste se poradit se svým lékařem. Doporučuje se očkování odložit na dobu po ukončení těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než budete očkována touto vakcínou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by Cervarix ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak, pokud se necítíte dobře, neříďte vozidlo nebo neobsluhujte jakýkoliv stroj.

3. Jak se Cervarix podává

Jak se vakcína podává

Vakcínu Cervarix bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat formou injekce do svalu v horní části paže.

Kolik se vakcíny podává

Cervarix je určen pro očkování žen od 9 let věku a starších.

Celkový počet injekcí Vám bude podán na základě Vašeho věku v době podání první injekce:

Pokud jste ve věku mezi 9 a 14 lety

Obdržíte 2 injekce:

První injekce: ve zvolený den.

Druhá injekce: podává se mezi 5 a 13 měsíci po první injekci.

Pokud jste ve věku 15 let nebo starší

Obdržíte 3 injekce:

První injekce: ve zvolený den.

Druhá injekce: 1 měsíc po první injekci.

Třetí injekce: 6 měsíců po první injekci.

V případě nutnosti může být očkovací schéma pružnější. Prosím, požádejte svého lékaře o více informací.

Pokud se jako první dávka podá Cervarix, doporučuje se, aby se očkovací schéma dokončilo vakcínou Cervarix (a ne jinou vakcínou proti HPV).

Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 9 let.

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

Jestliže jste zapoměla, kdy máte dostat další dávku vakcíny Cervarix

Je důležité, abyste se ohledně dalších návštěv řídila instrukcemi svého lékaře nebo sestry. Pokud zapomenete přijít k lékaři pro další dávku vakcíny, zeptejte se ho, kdy máte přijít příště.

Pokud nedokončíte kompletní očkování dvě nebo tři dávky dle Vašeho věku při očkování, nemusí se u Vás vyvinout nejlepší odezva na očkování a ochrana.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během klinických studií provedených s vakcínou Cervarix, byly následující:

- ◆ Velmi časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout více než 1x na 10 dávek vakcíny):
 - bolest a nepříjemný pocit v místě vpichu injekce;
 - zarudnutí a otok v místě vpichu injekce;

- bolest hlavy;
 - bolest svalů, svalová ochablost nebo slabost (není způsobeno cvičením);
 - únava.
- ◆ Časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 10 dávek, ale více než 1x na 100 dávek vakcíny):
 - gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti, zvracení, průjmu a bolesti břicha;
 - svědění, červená kožní vyrážka, kopřivka;
 - bolest kloubů;
 - horečka ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$).
 - ◆ Méně časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 100 dávek vakcíny, ale více než 1x na 1 000 dávek vakcíny):
 - infekce horních cest dýchacích (infekce nosu, hrdla nebo průdušnice);
 - závrať;
 - jiné reakce v místě vpichu, jako je tvrdá boule, mravenčení nebo pocit snížené citlivosti.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení vakcíny Cervarix na trh zahrnovaly:

- alergické reakce, které se projevují jako:
 - svědivá vyrážka na rukou a na nohou,
 - otoky kolem očí a otoky obličeje,
 - potíže s dýcháním a polykáním,
 - náhlý pokles krevního tlaku a ztráta vědomí.
 K těmto reakcím zpravidla dochází ještě předtím, než opustíte ordinaci lékaře. Nicméně pokud by se některé tyto příznaky u Vašeho dítěte vyskytly, musíte neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.
- otok žláz na krku, podpaždí nebo tříselech,
- mdloba někdy doprovázená třesem nebo ztuhlostí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Cervarix uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu tak, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Cervarix obsahuje

- Léčivými látkami jsou:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹ lidský papilomavirus = HPV

² adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramů Al³⁺

⁴ L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH₂PO₄·2 H₂O) a voda na injekci.

Jak Cervarix vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Cervarix je zakalená bílá suspenze.

Cervarix je dostupný v balení po 1 a 10 předplněných injekčních stříkačkách s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

ГлаксoСмитКлайн 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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

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

Latvija

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
ninfo@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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve. Nicméně, u jednodávkového balení zůstává stabilní, je-li uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C.

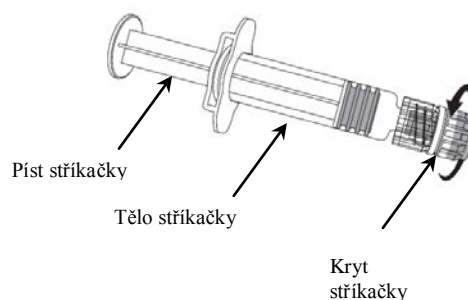
Při uchovávání se v předplněné injekční stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah předplněné injekční stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

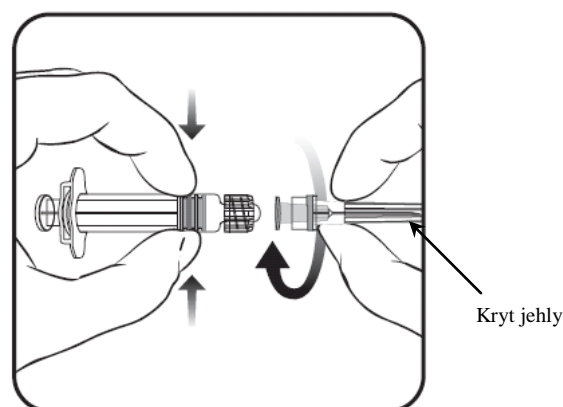
Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.



2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne.

3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly, což může jít někdy poněkud ztuhá.



4. Aplikujte vakcínu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.