

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w fiolce
Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ³	50 mikrogramów
--	----------------

³ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Mętna, biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W celu uzyskania ważnych informacji na temat danych wspierających to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.

Wiek w momencie podania pierwszej dawki	Schemat szczepienia
9 do 14 lat włącznie*	Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki
15 lat i powyżej	Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu**

*Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki.

** Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.

Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

Dzieci (w wieku < 9 lat)

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dzieci w wieku poniżej 9 lat, z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnio (patrz punkt 4.4).

W przypadku gdy szczepionka Cervarix ma być podana w tym samym czasie co inna szczepionka podawana we wstrzyknięciu, obie szczepionki należy podać w różne miejsca (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób, u których występują ostre, ciężkie choroby przebiegające z gorączką. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Szczepionki tej w żadnym przypadku nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio. Nie są dostępne dane na temat podawania podskórnego szczepionki Cervarix.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Cervarix należy podawać ostrożnie pacjentom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Szczepionka Cervarix będzie chronić tylko przed chorobami wywołanymi przez HPV typu 16 i 18 i w pewnym stopniu przed chorobami wywołanymi przez inne określone onkogenne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego powodu należy nadal stosować odpowiednie środki ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Szczepionka ta jest stosowana tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby.

Nie wykazano, aby szczepionka ta wykazywała działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy lub śródnaśluszkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Nie zaleca się też stosowania szczepionki w celu zapobiegania rozwojowi innych istniejących zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV lub występujących już infekcji spowodowanych zarówno przez objęte szczepionką jak i inne, nie zawarte w szczepionce typy HPV (patrz punkt 5.1 „Skuteczność przeciwko HPV-16/18 u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 w momencie włączenia do badania”).

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy. W związku z tym, iż żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna oraz z uwagi na fakt, że szczepionka Cervarix nie zapewni ochrony przed wszystkimi typami HPV lub działania przeciw istniejącym zakażeniom wirusem HPV, regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i należy je wykonywać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie zostały dotąd ustalone.

Z wyjątkiem przypadków zastosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), dla których istnieją dane dotyczące immunogenności (patrz punkt 5.1), nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni pacjenci z tej grupy uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Nie ma aktualnie danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które pozwalałyby na wymienne zastosowanie szczepionki Cervarix i innych szczepionek przeciw HPV.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Identyfikowalność produktu leczniczego

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

We wszystkich badaniach klinicznych wyłączano z badania pacjentów, którzy otrzymali immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi szczepionkami

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV). Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach.

Po podaniu skojarzonej szczepionki dTpa-IPV, a następnie w odstępie miesiąca szczepionki Cervarix, występowała tendencja do uzyskiwania niższych średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) przeciw HPV-16 i HPV-18 niż po podaniu samej szczepionki Cervarix. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Szczepionka Cervarix może również być podawana jednocześnie ze szczepionką przeciwko meningokokom grupy A, C, W-135, Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym (MenACWY-TT); ze skojarzoną szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowaną) i typu B (rDNA) – szczepionka Twinrix lub ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) – szczepionka Engerix B. Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzw typu A. Średnie geometryczne stężeń przeciwciał anti-HBs były znacząco niższe w przypadku jednoczesnego podania szczepionek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jednak znane, gdyż wskaźniki seroprotekcji nie uległy zmianie. W przypadku jednoczesnego zastosowania dwóch szczepionek, odsetek osób, które osiągnęły poziomy anti-HBs $\geq 10\text{mIU/ml}$ wynosił 98,3% wobec 100% w przypadku podania tylko szczepionki Twinrix. Podobne wyniki obserwowano po jednoczesnym podaniu szczepionek Cervarix i Engerix B, gdzie 97,9% osób osiągnęło poziomy przeciwciał anti-HBs $\geq 10\text{mIU/ml}$, w porównaniu do 100% osób w przypadku podania tylko szczepionki Engerix B.

Jeżeli Cervarix ma być podany równocześnie z inną szczepionką w postaci wstrzyknięcia, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Stosowanie szczepionki Cervarix z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach klinicznych około 60% kobiet otrzymujących Cervarix stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne. Brak jest przesłanek wskazujących, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych ma wpływ na skuteczność szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. Dane dotyczące kobiet w ciąży, uzyskane z rejestrów ciążowych, badań epidemiologicznych oraz na skutek nieumyślnej ekspozycji podczas badań klinicznych, są niewystarczające aby stwierdzić, czy podanie szczepionki Cervarix wpływa na ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników ciąży, w tym poronień samoistnych.

Jednakże w trakcie badań klinicznych zgłoszono 10 476 przypadki ciąży, z czego 5387 przypadków u kobiet otrzymujących Cervarix. Ogółem, odsetek kobiet w ciąży, u których wystąpiły określone zdarzenia (np. urodzenie zdrowego dziecka, urodzenie dziecka z wadami wrodzonymi, poród przedwczesny oraz samoistne poronienie) był podobny w obu grupach.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie szczepionki na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży. Kobiетom w ciąży oraz starającym się zajść w ciążę zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu szczepionki Cervarix, stosowanej u matek, na niemowlęta karmione piersią.

Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć tymczasowy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat, szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom, a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

Najczęstszym działaniem niepożądanim obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Badania kliniczne		

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowe
	Często	bóle stawowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie
	Często	gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Niezbyt często	inne reakcje w miejscu podania takie jak stwardnienie, miejscowe parestezje
Dane po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana*	Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana*	Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4).

* Ponieważ te działania niepożądane zgłaszano w ramach raportów spontanicznych, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania.

W badaniach klinicznych zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa u osób z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestników, u których nie stwierdzono obecności DNA onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestników seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, kod ATC: J07BM02

Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków śródnabłonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z obecnością tych typów HPV oraz 78% przypadków śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3) związanej z zakażeniem HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka narządów płciowych i odbytu (około 30%). Wśród nich HPV-45, 31 i 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz w gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu” w pkt. 4.1 odnosi się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji sromu wysokiego stopnia (VIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji pochwy wysokiego stopnia (VaIN 2/3) oraz śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3).

Badania kliniczne

Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 15 do 25 lat

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniano w dwóch kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych fazy II i III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, które objęły łącznie 19 778 kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

Do badania fazy II (badanie 001/007) włączono tylko kobiety, które:

- miały negatywny wynik testu na obecność DNA onkogennych typów HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68
- miały ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18; oraz
- miały prawidłowy wynik badania cytologicznego szyjki macicy.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie przygodnego zakażenia HPV-16 i (lub) HPV-18. Dodatkowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

Do badania fazy III (badanie 008) włączono kobiety bez uprzedniego badania przesiewowego pod kątem zakażenia HPV, tzn. niezależnie od wyjściowych wyników: badania cytologicznego, badania serologicznego pod kątem HPV oraz badania HPV-DNA.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia co najmniej 2 związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 (HPV-16/18). Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3 (CIN 2/3) oraz nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy (AIS) zostały wykorzystane w badaniach klinicznych jako zastępcze markery raka szyjki macicy.

Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez sześć i dwanaście miesięcy.

Wykazano, że również zakażenie przetrwałe utrzymujące się przez przynajmniej sześć miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) raka szyjki macicy u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

Skuteczność profilaktyczna wobec zakażenia HPV-16/18 w populacji nienarażonej wcześniej na onkogenne typy HPV.

W ramach badania 001, kobiety (N=1 113) zostały zaszczepione, a skuteczność szczepionki oceniano do 27. miesiąca. Podgrupa kobiet (N=776) zaszczepionych w badaniu 001 była poddana dalszej

obserwacji w ramach badania 007 przez okres do 6,4 roku (ok. 77 miesięcy) od podania pierwszej dawki (średni okres obserwacji wynosił 5,9 roku). Stwierdzono pięć przypadków przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 (4 przypadki HPV-16; 1 przypadek HPV-18) w grupie kontrolnej i jeden przypadek zakażenia HPV-16 w grupie zaszczonej w badaniu 001.

W badaniu 007 skuteczność szczepionki Cervarix w odniesieniu do przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 wyniosła 100% (95% CI: 80,5; 100). Zaobserwowano 16 przypadków przetrwałego zakażenia HPV-16 i pięć przypadków przetrwałego zakażenia HPV-18; wszystkie te przypadki wystąpiły w grupie kontrolnej.

W badaniu HPV-023, osoby z kohorty brazylijskiej (N=437) biorące udział w badaniu 001/007 były obserwowane średnio przez okres 8,9 lat (standardowe odchylenie 0,4 roku) od podania pierwszej dawki. W momencie zakończenia badania, w grupie osób zaszczonej w badaniu HPV-023 nie było przypadków infekcji lub zmian histopatologicznych związanych z HPV-16 lub HPV-18. W grupie placebo, wystąpiły 4 przypadki 6-miesięcznego oraz 1 przypadek 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego. Badanie nie zostało zaprojektowane, aby wykazać różnicę pomiędzy grupą zaszczonej a grupą placebo w tych punktach końcowych.

Skuteczność profilaktyczna przed zakażeniem HPV-16/18 u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu HPV-008, wstępne analizy skuteczności objęły kohortę zgodną z protokołem, ang.: ATP-According to Protocol (kohorta ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie). Kohorta obejmowała kobiety z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego lub ze zmianami śród nabłonkowymi niskiego stopnia na początku badania, wykluczono zaś tylko kobiety ze zmianami śród nabłonkowymi wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym (0,5% całkowitej populacji). Zliczanie przypadków dla kohorty ATP rozpoczęto w pierwszym dniu po podaniu trzeciej dawki szczepionki.

74% kobiet zakwalifikowanych do badania nie było narażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18 (tzn. z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w momencie włączenia do badania). Przeprowadzone zostały dwie analizy dotyczące badania HPV-008: analiza warunkowana wystąpieniem zdarzenia przeprowadzana w przypadku, wystąpienia w kohorcie ATP przynajmniej 36 zmian CIN stopnia 2 związanego w HPV-16/18 oraz analiza po zakończeniu badania.

Skuteczność szczepionki przeciw pierwotnemu punktowi końcowemu (CIN stopnia co najmniej 2) w analizie po zakończeniu badania przedstawiona została w tabeli 1. W analizie uzupełniającej oceniono skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom CIN stopnia co najmniej 3 związanym z HPV16/18.

Tabela 1: Skuteczność szczepionki przeciw zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z zakażeniem HPV-16/18 (kohorta ATP).

Punkt końcowy HPV-16/18	Kohorta ATP ⁽¹⁾		
	Analiza po zakończeniu badania ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% Skuteczności (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)
N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup n = liczba przypadków ⁽¹⁾ ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).			

- (²) obejmuje 4 przypadki CIN2+ oraz 2 przypadki CIN3+ w przypadku których inny onkogeny typ HPV został zidentyfikowany w obrębie zmiany chorobowej, łącznie z HPV-16 lub HPV-18. Te przypadki zostały wykluczone z analizy oznaczającej typ HPV (patrz tabela poniżej).
- (³) średni okres obserwacji 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność wynosiła 92,9% (96,1% CI:79,9;98,3) wobec CIN2+ oraz 80% (96,1% CI:0,3;98,1) wobec CIN3+. Dodatkowo wykazano, statystycznie istotną skuteczność szczepionki wobec CIN2+ związanej z HPV-16 oraz wobec CIN2+ związanej z HPV-18.

Dalsze badanie przypadków, w których zidentyfikowano większą ilość typów HPV, przeprowadzono z wykorzystaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w przynajmniej jednej z dwóch wcześniejszych próbek cytologicznych. Dodatkowo dla typów wykrytych w zmianach chorobowych różnicowano typy HPV, które z największym prawdopodobieństwem odpowiadały za zmianę (przypisanie typu HPV). Te post-hoc analizy wykluczyły przypadki (w grupie zaszczepionej i w grupie kontrolnej) niezwiązane przyczynowo z zakażeniami HPV-16 lub HPV-18 nabytymi w czasie trwania badania.

Bazując na analizie post-hoc przypisania typu HPV wykonanej po zakończeniu badania, stwierdzono 1 przypadek CIN2+ w grupie osób zaszczepionych, w porównaniu z 92 przypadkami w grupie kontrolnej (skuteczność 98,9% (95% CI: 93,8;100)) oraz brak przypadków CIN3+ w grupie osób zaszczepionych, w porównaniu do 22 przypadków CIN3+ w grupie kontrolnej (skuteczność 100% (95% CI:81,8;100)).

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN stopnia 1 związanych z HPV-16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN1+ związanych z HPV-16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 91,7% (96,1% CI: 82,4;96,7). W analizie wykonanej po zakończeniu badania, skuteczność szczepionki wobec CIN1 związanej z HPV-16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 92,8% (95% CI: 87,1;96,4).

W analizie na koniec badania potwierdzono dwa przypadki VIN2+ lub VaIN2+ związane z HPV-16 lub HPV-18 w grupie kobiet zaszczepionych oraz 7 przypadków w grupie kontrolnej w kohorcie ATP. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupą kobiet zaszczepionych a grupą kontrolną dla tych punktów końcowych.

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6 oraz 12 miesięczne zakażenia przetrwałe) związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie ATP w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta ATP).

Punkt końcowy HPV-16/18	Kohorta ATP (¹)		
	Analiza po zakończeniu badania(²)		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% Skuteczności (95% CI)
	n/N	n/N	
6-miesięczne zakażenie przetrwałe	35/7 182	588/7 137	94,3% (92,0;96,1)
12-miesięczne zakażenie przetrwałe	26/7 082	354/7 038	92,9% (89,4;95,4)
N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup n = liczba przypadków			
(¹) ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).			
(²) obserwacja średnio do 40 miesięcy po podaniu 3 dawki			

Wyniki skuteczności w analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia wynosiły 94,3% (96,1% CI: 91,5;96,3) wobec 6-miesięcznego zakażenia przetrwałego oraz 91,4% (96,1% CI: 89,4;95,4) wobec 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego.

Skuteczność przeciwko HPV-16/18 u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 w momencie włączenia do badania.

Nie udowodniono działania ochronnego w stosunku do chorób wywoływanych przez typy HPV, wobec których osoby badane były HPV DNA-pozytywne w momencie włączenia do badania. Jednakże, osoby zakażone przed szczepieniem (HPV DNA-pozytywne) jednym z typów HPV objętych szczepionką uzyskały ochronę przed kliniczną chorobą spowodowaną przez inny (drugi) typ HPV objęty szczepionką.

Skuteczność wobec HPV-16 i HPV-18 u kobiet z lub bez aktualnej lub wcześniejszej infekcji spowodowanej przez wirusy HPV-16 lub HPV-18.

Pełna kohorta zaszczepionych (ang.: Total Vaccinated Cohort - TVC) obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. Kohorta ta obejmowała kobiety z lub bez aktualnej i/lub wcześniejszej infekcji HPV. Liczenie przypadków w kohorcie TVC rozpoczęło się w 1 dniu po podaniu pierwszej dawki.

Szacowana skuteczność szczepionki jest niższa dla kohorty TVC, gdyż zawiera ona kobiety z istniejącymi wcześniej infekcjami/zmianami chorobowymi, na które szczepionka Cervarix nie wpływa.

Kohorta TVC jest zbliżona do ogólnej populacji kobiet w wieku od 15-25 lat.

Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki przeciwko zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)

Punkt końcowy HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza po zakończeniu badania ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% Skuteczności (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)
N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup n = liczba przypadków ⁽¹⁾ TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami. ⁽²⁾ średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki			

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6- i 12-miesięczne przetrwałe infekcje) związanym z HPV-16/18 obserwowane w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)

Punkt końcowy HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾
	Analiza po zakończeniu badania ⁽²⁾

	Cervarix	Kontrola	% Skuteczności (95% CI)
	n/N	n/N	
6-miesięczna przetrwała infekcja	504/8 863	1 227/8 870	60,9% (56,6;64,8)
12-miesięczna przetrwała infekcja	335/8 648	767/8 671	57,5% (51,7;62,8)
N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup n = liczba przypadków ⁽¹⁾ TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami. ⁽²⁾ średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki			

Ogólny wpływ szczepionki na obciążenie chorobami szyjki macicy spowodowanymi wirusami HPV

W badaniu HPV-008, częstotliwość występowania zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ HPV DNA w zmianach porównano między grupami otrzymującymi placebo i szczepionkę. W kohorcie TVC oraz TVC-naïve analiza po zakończeniu badania wykazała skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia. (tabela 5).

Kohorta TVC-naïve jest podgrupą kohorty TVC, obejmującą kobiety z normalnym (prawidłowym) wynikiem badania cytologicznego, które były HPV DNA negatywne w stosunku do 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne w stosunku do HPV-16 i HPV-18 na początku badania.

Tabela 5: Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ DNA HPV w zmianach.

Analiza po zakończeniu badania ⁽³⁾					
	Cervarix		kontrola		% Skuteczności (95% CI)
	N	Przypadki	N	Przypadki	
CIN2+					
TVC-naïve ⁽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-naïve ⁽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 = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup					
⁽¹⁾ TVC-naïve obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały normalny wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania					
⁽²⁾ TVC: obejmuje wszystkie zaszczepione osoby(które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania.					
⁽³⁾ średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki					

Analiza po zakończeniu badania wykazała, że szczepionka Cervarix zredukowała liczbę procedur terapeutycznych (w tym konizacja szyjki macicy pętlą elektrochirurgiczną (LEEP), konizacja chirurgiczna zimnym nożem oraz procedury laserowe) o 70,2% (95% CI: 57,8;79,3) w kohorcie TVC-naïve oraz o 33,2% (95% CI: 20,8;43,7) w kohorcie TVC.

Skuteczność ochrony krzyżowej.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu histopatologicznym oraz wirusologicznym punktom końcowym (przetrwałe zakażenia) związanym z 12 nie objętymi szczepionką typami HPV oszacowano w badaniu HPV-008. Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu oszacowania

skuteczności wobec chorób powodowanych przez pojedyncze typy HPV. Na wyniki analiz przeprowadzonych w odniesieniu do pierwotnych punktów końcowych miały wpływ liczne współzakażenia w obrębie zmian CIN stopnia 2 oraz wyższych. W odróżnieniu od histopatologicznych punktów końcowych, wirusologiczne punkty końcowe są mniej zależne od współzakażeń w zmianach.

We wszystkich kohortach badania szczepionka Cervarix wykazała silną ochronę krzyżową przed związanymi z HPV-31, 33 oraz 45 6-miesięcznymi przetrwałymi infekcjami oraz dla punktu końcowego CIN2+.

Analiza po zakończeniu badania dotycząca skuteczności szczepionki przeciw 6-miesięcznym przetrwałym zakażeniom oraz CIN2+ związanym z poszczególnymi onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką, przedstawiona jest w tabeli 6 (kohorta ATP).

Tabela 6: Skuteczność szczepionki przeciw onkogennym typom HPV, które nie zostały objęte szczepionką.

Typ HPV	ATP ⁽¹⁾					
	6-miesięczna przetrwała infekcja			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% Skuteczności (95% CI)	Cervari x	Kontrola	% Skuteczności (95% CI)
	n	n		n	n	
Typy związane z HPV-16 (gatunek A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0,0;17,2)	3	8	62,5% (<0,0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0,0;21,0)	24	33	27,6% (<0,0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0,0;7,7)	15	21	28,5% (<0,0;65,7)
Typy związane z HPV-18 (gatunek A7)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0,0;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% (<0,0;23,8)	1	5	80,0% (<0,0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0,0;21,9)	11	15	26,8% (<0,0;69,6)
Inne 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% (<0,0;13,1)	7	13	46,1% (<0,0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0,0;19,6)	7	16	56,4% (<0,0;84,8)
n= liczba przypadków						
⁽¹⁾ ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki, były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 w stosunku do odpowiedniego typu HPV.						
Obliczono granice przedziałów ufności określające skuteczność szczepionki. W sytuacji, gdy wartość 0 zostaje uwzględniona, np. kiedy dolny limit CI wynosi <0, skuteczność nie jest uważana za statystycznie zmienną.						

Skuteczność wobec CIN3 została wykazana jedynie dla HPV-31 oraz brak dowodów świadczących o ochronie przed AIS dla jakichkolwiek typów HPV.

Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 26 lat

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (HPV-015), które obejmowało łącznie 5 778 kobiet w wieku od 26 do 72 lat (mediana: 37,0 lat). Badanie było prowadzone w Północnej Ameryce, Ameryce Łacińskiej, w regionie Azji i Pacyfiku oraz Europie. Analizę końcową przeprowadzono na etapie podsumowania wyników badania, 7 lat po podaniu pierwszej dawki.

Pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako kombinację wirusologicznego i histopatologicznego punktu końcowego: przetrwała 6-miesięczną infekcję związaną z HPV-16/18 i/lub CIN1+.

Pierwszorzędowe analizy skuteczności przeprowadzono w kohortach: ATP dla oceny skuteczności oraz w kohorcie TVC, która uwzględniała podgrupę do 15% kobiet z historią przebytej wcześniej infekcji lub choroby spowodowanej przez HPV (określonej jako: dwa lub więcej nieprawidłowych wyników wymazu z rzędu, nieprawidłowy wynik kolposkopii lub biopsji albo leczenie szyjki macicy po stwierdzeniu nieprawidłowości w wymazie lub kolposkopii). Włączenie tej podgrupy umożliwiło ocenę skuteczności profilaktyki w populacji odzwierciedlającej rzeczywistość, jako że zasadniczo grupą wiekową objętą przesiewowymi badaniami szyjki macicy są dorosłe kobiety.

Skuteczność szczepionki ocenianą na etapie podsumowania wyników badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Brak jest dowodów na to, że zapobieganie zakażeniu przetrwałemu utrzymującemu się przez przynajmniej 6 miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) zapobiegania wystąpieniu raka szyjki macicy u kobiet w wieku 26 lat i starszych.

Tabela 7: Skuteczność szczepionki oceniana na etapie podsumowania wyników badania HPV-015

Punkt końcowy	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervari x	Kontrol a	Skuteczność (%) (96,2% CI)	Cervarix	Kontrola	Skuteczność (%) (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI i/lub CIN1+	7/1 852	71/1 818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1 815	67/1 786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2 762	180/2 775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1 852	6/1 818	83,7% (<0,0; 99,7)	33/2 733	51/2 735	35,8% (<0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1 852	47/1 818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2 727	114/2 732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI u osób seropozy- tywnych tylko w momencie włączenia	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7% (6,3; 60,4)
Skuteczność ochrony krzyżowej						
HPV-31 6M PI	10/2 073	29/2 090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2 762	71/2 775	29% (<0,0; 52,5)
HPV-45 6M PI	9/2 106	30/2 088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2 762	60/2 775	63,9% (38,6; 79,6)

HPV-31 ASC-US+	5/2 117	23/2 127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2 727	55/2 732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2 150	23/2 125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2 727	38/2 732	66,1% (32,7; 84,1)

N= liczba osób w każdej grupie

n= liczba osób w każdej grupie zgłaszająca przynajmniej jedno zdarzenie

6M PI = 6-miesięczne zakażenie przetrwałe

CI = przedział ufności

ASC-US = atypowe komórki o nieokreślonym znaczeniu (nieprawidłowy wynik cytologii)

⁽¹⁾ 3 dawki szczepionki, DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 (o ile nie określono) i DNA negatywne w miesiącu 6. wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 i/lub HPV-18)

⁽²⁾ przynajmniej jedna dawka szczepionki, bez względu na HPV DNA oraz status serologiczny (o ile nie określono) w miesiącu 0. Obejmuje 15% osób z wcześniejszą historią choroby/infekcji związanej z HPV

Skuteczność wobec $\geq$ ASC-US (nieprawidłowy wynik cytologii) powiązanego z onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką wyniosła 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Skuteczność wobec CIN1+ bez względu na typ HPV wykryty w tkance wyniosła 22,9% (96,2% CI [4,8;37,7]) (TVC).

Brak jest dowodu na występowanie ochrony przed chorobą powodowaną przez HPV u osób w wieku od 25 lat, które były DNA-pozytywne i/lub u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki cytologii w momencie rozpoczęcia badania.

Immunogenność

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Cervarix po szczepieniu podstawowym

W przypadku szczepionek przeciwko HPV nie określono minimalnego poziomu przeciwciał koniecznego do zapewnienia ochrony przed CIN stopnia 2 lub 3 lub przed przetrwałymi zakażeniami, związanymi z typami HPV objętymi szczepionką.

Odpowiedź na szczepienie w postaci wytworzonych przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu bezpośredniego testu ELISA (wersja 2, metodologia MedImmune, zmodyfikowana przez GSK), swoistego dla danego typu, o potwierdzonej korelacji z metodą neutralizacji opartej na teście neutralizacji pseudowirionów PBNA (ang.: pseudovirion-based neutralisation assay, PBNA).

Immunogenność trzech dawek szczepionki Cervarix była oceniana w grupie 5 465 pacjentek w wieku od 9 do 55 lat oraz ponad 800 pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 18 lat.

W badaniach klinicznych, u ponad 99% początkowo seronegatywnych osób stwierdzono serokonwersję z wytworzeniem przeciwciał przeciwko obu typom wirusa HPV 16 i 18 po upływie miesiąca od podania trzeciej dawki. Średnie geometryczne miana (Geometric Mean Titres - GMT) przeciwciał IgG indukowanych podaniem szczepionki znacznie przewyższały miana obserwowane u kobiet uprzednio zakażonych HPV, u których zakażenie ustąpiło (zakażenie naturalne). U osób początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po szczepionce Cervarix

W badaniu 001/007, które objęło kobiety w wieku od 15 do 25 lat w momencie szczepienia, oceniano odpowiedź immunologiczną przeciw HPV-16 i HPV-18 w okresie do 76 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki. W badaniu 023 (podgrupa badania 001/007) odpowiedź immunologiczną oszacowano aż do 113 miesięcy. Dane uzyskane od 92 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [107 mies.- 113 mies.] po podaniu

pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 8,9 lat. Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,1;100) pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18.

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał IgG przeciwko zarówno HPV-16, jak i HPV-18, indukowanych szczepieniem, osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu, a następnie spadały do stałego poziomu utrzymującego się od 18. miesiąca do okresu obserwacji [107 mies.- 113 mies.]. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 10-krotnie wyższe, niż średnie geometryczne miana (GMT), mierzone przy użyciu testu ELISA, obserwowane u kobiet, które zwalczyły naturalną infekcję wirusem HPV.

W badaniu 008 immunogenność aż do 48 miesiąca była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001. Podobny profil kinetyczny obserwowano w przypadku przeciwciał neutralizujących.

W innym badaniu klinicznym (badanie 014) obejmującym kobiety w wieku od 15 do 55 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu). Jednakże wartości GMT były niższe u kobiet w wieku powyżej 25 lat. 470 badanych (142 w wieku 15 – 25 lat, 172 w wieku 26 – 45 lat i 156 w wieku 46 – 55 lat), które ukończyły badanie HPV-014 i otrzymały 3 dawki szczepionki, obserwowano następnie przez 10 lat w ramach badania przedłużonego HPV-060. Dziesięć lat po podaniu pierwszej dawki, 100% badanych w grupie wiekowej 15 – 25 lat, 99,2% w grupie 26 – 45 lat i 96,3% w grupie 46 – 55 lat pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 oraz odpowiednio: 99,2%, 93,7% i 83,8% wobec HPV-18. Dla każdej grupy wiekowej, wartości GMT były co najmniej 5- do 32-krotnie (dla HPV-16) i 3- do 14-krotnie (dla HPV-18) wyższe, niż te uzyskane dla obu antygenów u kobiet, które przeżyły naturalne zakażenie.

Dowody na istnienie odpowiedzi anamnestycznej (pamięci immunologicznej)

W badaniu 024 (podgrupa badania 001/007), dodatkowa dawka została podana 65 osobom, przy zachowaniu średniego odstępu 6,8 roku od czasu podania pierwszej dawki szczepionki. Immunologiczna odpowiedź anamnestyczna na HPV-16 i HPV-18 (potwierdzona przy użyciu testu ELISA) była obserwowana tydzień oraz miesiąc po podaniu dodatkowej dawki, wartości GMT miesiąc po podaniu dodatkowej dawki przekroczyły te, które były obserwowane miesiąc po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia podstawowego.

Wnioskowanie o skuteczności szczepionki Cervarix u dziewcząt i nastolatk na podstawie wyników badań w grupie młodych dorosłych kobiet (bridging)

W zbiorczej analizie (HPV-029, -30 i -48), po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu od podania pierwszej dawki) wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 odpowiednio u 99,7% i 100% dziewcząt w wieku 9 lat, a GMT było odpowiednio co najmniej 1,4-krotnie oraz 2,4-krotnie wyższe w porównaniu z dziewczętami i kobietami odpowiednio w wieku 10-14 lat oraz 15-25 lat.

W dwóch badaniach klinicznych (HPV-012 i -013) obejmujących dziewczęta w wieku od 10 do 14 lat, po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu) u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec obydwu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, z GMT co najmniej dwukrotnie wyższymi niż GMT obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

W badaniach klinicznych (HPV-070 i HPV-048) obejmujących dziewczęta w wieku 9 - 14 lat poddane szczepieniu w cyklu 2-dawkowym (0., 6. miesiąc lub 0., 12. miesiąc) oraz młode kobiety w wieku 15-25 lat przyjmujące Cervarix zgodnie ze standardowym schematem 0, 1 i 6 miesięcy, u wszystkich badanych wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 miesiąc po podaniu drugiej dawki. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce u dziewcząt w wieku 9 - 14 lat była porównywalna lub wyższa (non-inferior) od odpowiedzi immunologicznej po trzeciej dawce u kobiet w wieku 15 - 25 lat.

Na podstawie powyższych danych dotyczących immunogenności wnioskowana jest skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat.

Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej u kobiet w wieku od 26 lat

W badaniu III fazy (HPV-015) obejmującym kobiety w wieku od 26 lat, jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki u wszystkich badanych nastąpiła serokonwersja. W punkcie czasowym wyznaczonym na 84. miesiąc (tzn. 78 miesięcy po ukończeniu pełnego cyklu szczepienia), spośród pacjentek seronegatywnych przed podaniem szczepionki odpowiednio 99,3% i 95,9% pozostawało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18. Wszystkie kobiety początkowo seropozytywne pozostały seropozytywne zarówno wobec HPV-16 jak i HPV-18. Miana przeciwciał anti-HPV-16 jak i anti-HPV-18 osiągnęły najwyższy poziom w 7. miesiącu, a następnie stopniowo obniżały się do miesiąca 18., ustabilizowały się i pozostawały na stałym poziomie (plateau) do 84. miesiąca.

Immunogenność u mężczyzn w grupie wiekowej od 10 do 18 lat

Immunogenność u mężczyzn oceniano w dwóch badaniach klinicznych: HPV-011 (N=173) i HPV-040 (N=556). Uzyskane dane wskazują na występowanie porównywalnej immunogenności u mężczyzn i kobiet. W badaniu HPV-011 u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec HPV-16 i HPV-18, a poziomy GMT były nie niższe niż te obserwowane w badaniu HPV-012 u kobiet w grupie wiekowej od 15 do 25 lat.

Pomostowanie klinicznej skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym i rakom odbytu

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Cervarix przeciw zmianom przednowotworowym odbytu. Niemniej jednak, badania przeprowadzone z udziałem dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat (badanie HPV-071) oraz kobiet w wieku od 18 do 45 lat (badanie HPV-010) wykazują konsekwentnie silniejszą odpowiedź immunologiczną w przypadku szczepionki Cervarix w porównaniu do komparatora, dla którego dane dotyczące skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym odbytu są wyczerpujące i potwierdzają ochronę.

Immunogenność u kobiet zakażonych HIV

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Cervarix oceniono w dwóch badaniach klinicznych:

1. W badaniu HPV-020, przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki, 22 kobiety niezakażone HIV oraz 42 kobiety zakażone HIV (kliniczne stadium 1 wg WHO; kohorta ATP dla oceny immunogenności) otrzymały szczepionkę Cervarix.
2. Badanie HPV-019, będące badaniem porównawczym szczepionki Cervarix oraz czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV, zostało przeprowadzone z udziałem 289 (kohorta ATP = 157) niezakażonych HIV oraz 257 (kohorta ATP = 166) kobiet zakażonych HIV w wieku 15 – 25 lat w Brazylii, Estonii, Indiach i Tajlandii.

W obu badaniach, w momencie włączenia do badania pacjentki zakażone wirusem HIV musiały: być bezobjawowe (bez względu na swoje wcześniejsze stadium kliniczne); mieć wartość miana wirusa poniżej progu wykrywalności (tj. miano wirusa < 400 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy w przypadku terapii antyretrowirusowej (ang. antiretroviral therapy, ART) (badanie HPV-020) lub przez co najmniej rok (w badaniu HPV-019) w przypadku wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (ang. highly active antiretroviral therapy, HAART); nie mieć zdiagnozowanej aktywnej gruźlicy oraz nie być w trakcie leczenia gruźlicy; a w przypadku badania HPV-019 dodatkowo mieć liczbę komórek CD4 > 350 komórek/mm³.

W obu badaniach w kohorcie ATP, w 7. miesiącu u 100% pacjentek zakażonych wirusem HIV, które otrzymały Cervarix uzyskano serokonwersję dla obydwu antygenów. W badaniu HPV-019, seropozytywność w 24. miesiącu po zaszczepieniu szczepionką Cervarix wyniosła 100 % dla przeciwciał przeciw HPV-16 oraz >96% dla przeciwciał przeciw HPV-18, z poziomem średniego stężenia geometrycznego (ang. Geometric Mean Concentration, GMC) ponad 12 razy wyższym niż odpowiedź na naturalną infekcję HPV.

W obu badaniach, wartość GMC dla przeciwciał u pacjentek zakażonych HIV była niższa niż u pacjentek niezakażonych HIV (niepokrywający przedział ufności 95%). W badaniu HPV-019 u pacjentek zakażonych HIV wykazano wyższość odpowiedzi immunologicznych (współczynnik GMT dla przeciwciał neutralizujących) uzyskanych w 7. miesiącu badania dla obydwu antygenów HPV-16 oraz HPV-18 po podaniu szczepionki Cervarix w porównaniu do czterowalentnej szczepionki

przeciwko HPV. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności w zakresie ochrony przed przetrwałymi infekcjami lub zmianami przednowotworowymi w grupie kobiet zakażonych HIV.

Obserwowany profil reaktywności i bezpieczeństwa szczepionki Cervarix u kobiet zakażonych wirusem HIV był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u zdrowych osób (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej, płodności, toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu, rozwój pourodzeniowy (do końca okresu laktacji), nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane serologiczne wskazują na możliwość przenikania przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 do mleka w okresie laktacji u szczurów. Jednakże nie wiadomo, czy przeciwciała wytworzone pod wpływem tej szczepionki są wydzielane do mleka kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek (NaCl)

Sodu diwodorofosforan dwuwodny ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Woda do wstrzykiwań

Adiuwanty, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

5 lat.

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

Fiolka wielodawkowa

Zaleca się zużycie szczepionki bezpośrednio po pierwszym otwarciu fiolki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C). Jeśli szczepionka nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, należy ją wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolka wielodawkowa

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej) oraz z gumową nasadką na końcówkę. Opakowania po 1 i 10, z igłami albo bez igieł.

Fiolka

0,5 ml zawiesiny w fiolce jednodawkowej (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej). Opakowania po 1, 10 i 100.

Fiolka wielodawkowa

1 ml zawiesiny w fiolce dwudawkowej (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej). Opakowania po 1, 10 i 100.

Nasadka na końcówkę i gumowa zatyczka tłoka ampułko-strzykawki oraz korek fiolki są wytworzone z gumy syntetycznej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ampułko-strzykawka

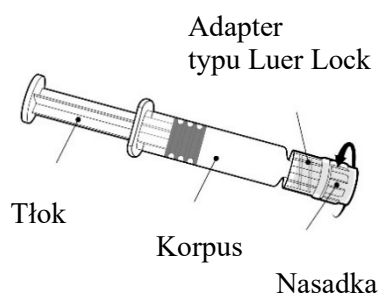
W trakcie przechowywania ampułko-strzykawki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem, zawartość ampułko-strzykawki należy obejrzyć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

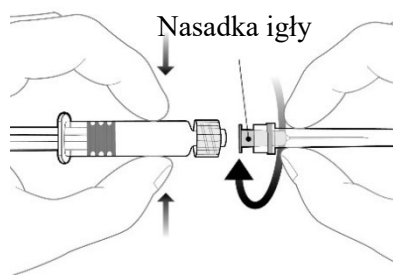
Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Instrukcje dotyczące ampułko-strzykawki



Należy trzymać ampułko-strzykawkę za korpus, a nie za tłok.

Należy odkręcić nasadkę ampułko-strzykawki poprzez przekręcenie jej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



Należy przymocować igłę do ampułko-strzykawki poprzez przyłączenie nasadki igły do adaptera Luer Lock (ang. Luer Lock Adaptor, LLA) i obrócenie jej ćwierć obrotu w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do chwili aż poczuje się zablokowanie igły.

Nie wolno wyciągać tłoka z korpusu ampułko-strzykawki. Jeśli tak się stanie, nie należy podawać szczepionki.

Fiolka

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem, zawartość fiolki należy obejrzyć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Fiolka wielodawkowa

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem, zawartość fiolki należy obejrzyć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Podczas pobierania szczepionki z fiolki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals SA.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ampułko-strzykawka

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

Fiolka

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

Fiolka wielodawkowa

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOLKA JEDNODAWKOWA, OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1, 10, 100 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w fiolce

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{1,2} HPV typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{1,2} HPV typu 18	20 mikrogramów

¹ z adiuwantem AS04 zawierającym: 3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ²	50 mikrogramów
---	----------------

² adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań

1 fiołka

1 dawka (0,5 ml)

10 fiolek

10 x 1 dawka (0,5 ml)

100 fiolek

100 x 1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania domięśniowego

Przed użyciem wstrząsnąć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/419/001 – opakowanie po 1

EU/1/07/419/002 – opakowanie po 10

EU/1/07/419/003 – opakowanie po 100

13. NUMER SERII

Nr serii (lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOŁKA WIEŁODAWKOWA, OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1, 10, 100 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań, opakowanie wielodawkowe
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{1,2} HPV typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{1,2} HPV typu 18	20 mikrogramów

¹ z adiuwantem AS04 zawierającym: 3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ²	50 mikrogramów
---	----------------

² adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań
1 fiołka wielodawkowa
2 dawki (1 ml)

10 fiołek wielodawkowych
10 x 2 dawki (1 ml)

100 fiołek wielodawkowych
100 x 2 dawki (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu lub w ciągu 6 godzin pod warunkiem przechowywania w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/419/010 – opakowanie po 1
EU/1/07/419/011 – opakowanie po 10
EU/1/07/419/012 – opakowanie po 100

13. NUMER SERII

Nr serii (lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
AMPUŁKO-STRZYKAWKA Z IGLĄ LUB BEZ IGLY, OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1,
10 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{1,2} HPV typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{1,2} HPV typu 18	20 mikrogramów

¹ z adiuwantem AS04 zawierającym: 3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ²	50 mikrogramów
---	----------------

² adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawek
10 x 1 dawka (0,5 ml)

1 ampułko-strzykawka + 1 igła
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawek + 10 igieł
10 x 1 dawka (0,5 ml)

1 ampułko-strzykawka + 2 igły
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawek + 20 igieł
10 x 1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/419/008 – opakowanie po 1 bez igły
EU/1/07/419/009 – opakowanie po 10 bez igły
EU/1/07/419/004 – opakowanie po 1 z 1 igłą
EU/1/07/419/006 – opakowanie po 10 z 10 igłami
EU/1/07/419/005 – opakowanie po 1 z 2 igłami
EU/1/07/419/007 – opakowanie po 10 z 20 igłami

13. NUMER SERII

Nr serii (lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁCE JEDNODAWKOWEJ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cervarix
Zawiesina do wstrzykiwań

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁCE WIELODAWKOWEJ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cervarix
Zawiesina do wstrzykiwań

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 dawki (1 ml)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cervarix
Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta.

Cervarix zawieszina do wstrzykiwań w fiolce

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix
3. Jak stosować szczepionkę Cervarix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u osób od ukończenia 9 roku życia w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (wirusy HPV).

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy (rak dolnej części macicy) lub raka odbytu,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu (zmiany w komórkach narządów płciowych lub odbytu, z których może rozwinąć się rak).

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zawarte w szczepionce (HPV 16 i 18) są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% związanych z HPV zmian przednowotworowych sromu i pochwy oraz 78% przypadków związanych z HPV zmian przednowotworowych odbytu. Inne typy wirusa HPV również mogą powodować raka narządów płciowych lub odbytu. Szczepionka Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV.

Po zaszczepieniu kobiety lub mężczyzny szczepionką Cervarix, system immunologiczny (system obronny organizmu) zacznie wytwarzać przeciwciała przeciwko typom 16 i 18 wirusa HPV.

Szczepionka Cervarix nie zawiera składników zakaźnych i nie może wywołać chorób spowodowanych wirusem HPV.

Szczepionka Cervarix nie służy do leczenia choroby/zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV, istniejących już w momencie szczepienia.

Szczepionka Cervarix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix

Kiedy nie stosować szczepionki Cervarix:

- jeśli stwierdzono reakcję alergiczną na substancje czynne lub którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt. 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona miewa krwawienia lub łatwo dochodzi u niej do powstawania siniaków.
- Jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona choruje na jakąkolwiek chorobę, w przebiegu której dochodzi do osłabienia odporności na zakażenia, taką jak zakażenie wirusem HIV.
- Jeśli występuje ciężka infekcja z wysoką temperaturą. Może być wówczas konieczne odłożenie szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia (szczególnie u nastolatków). W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta wystąpiło kiedyś omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Cervarix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione osoby.

Cervarix nie chroni przed chorobami wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 osób, u których w momencie szczepienia występuje już zakażenie tymi typami wirusa HPV.

Mimo, że szczepienie może zabezpieczać przed rakiem szyjki macicy, nie zastępuje regularnych badań w kierunku chorób szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza odnośnie badań cytologicznych (badań mających na celu kontrolę zmian w komórkach szyjki macicy wywołanych zakażeniem wirusem HPV) oraz stosowania środków zapobiegawczych i ochronnych.

W związku z tym, że Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) właściwe środki zapobiegawcze stosowane w celu ochrony przed zakażeniem wirusem HPV oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową powinny zostać zachowane.

Szczepionka Cervarix nie chroni przed innymi chorobami niewywołanymi wirusem HPV.

Inne leki i szczepionka Cervarix

Szczepionka Cervarix może być podawana z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy (d), tężca (T) i krztuśca (bezkomórkowej, pa) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV), ze skojarzoną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B (Twinrix) lub szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix B) oraz ze szczepionką przeciwko meningokokom grupy A, C, W-135, Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym (MenACWY-TT). Szczepionki mogą być podane podczas tej samej wizyty, jednak w różne miejsca ciała (np. w przeciwległe ramiona).

Szczepionka Cervarix może nie wywołać optymalnej ochrony, jeśli zostanie zastosowana w tym samym czasie co leki zmniejszające odporność (osłabiające działanie układu immunologicznego).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne leki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszają ochrony uzyskanej po szczepieniu szczepionką Cervarix.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o wszystkich otrzymanych ostatnio szczepionkach.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia lub jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę, zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu rozwiązania ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Cervarix prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, jeśli pacjent po szczepieniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Cervarix zawiera chlorek sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować szczepionkę Cervarix

Podawanie szczepionki

Szczepionka zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę domięśniowo w górną część ramienia.

Zalecana dawka

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania od ukończenia 9 roku życia.

Łączna liczba dawek będzie zależeć od wieku pacjenta w chwili podania pierwszej dawki:

Pacjent w wieku 9 do 14 lat:

Podaje się 2 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: w okresie od 5 do 13 miesięcy po pierwszej dawce

Pacjent w wieku 15 lat i powyżej:

Podaje się 3 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce

Trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce

Jeśli jest to pożądane, schemat szczepienia może być zmodyfikowany. W celu uzyskania dalszych informacji należy poradzić się lekarza.

Jeżeli Cervarix zostanie podany jako pierwsza dawka szczepienia, zaleca się, aby cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix (a nie innej szczepionki przeciwko HPV).

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix w wieku poniżej 9 lat.

Szczepionka nigdy nie może być podawana dożylnie.

Pominięcie kolejnej dawki szczepionki

Ważne jest przestrzeganie instrukcji lekarza lub pielęgniarki dotyczących wizyt w celu szczepienia. W razie nie zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza.

Jeżeli szczepiona osoba nie przyjęła pełnego cyklu szczepienia (składającego się z dwóch lub trzech dawek, zależnie od wieku osoby szczepionej), może nie uzyskać optymalnej odpowiedzi immunologicznej oraz ochrony w wyniku szczepienia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Cervarix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie badań klinicznych szczepionki Cervarix wystąpiły następujące działania niepożądane:

- ◆ Bardzo często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):
 - ból albo dyskomfort w miejscu podania
 - zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania
 - ból głowy
 - ból mięśni, tkiwość lub osłabienie mięśni (nie spowodowane aktywnością fizyczną)
 - zmęczenie
- ◆ Często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 100 dawek szczepionki):
 - dolegliwości żołądkowo-jelitowe w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
 - świąd, wysypka z zaczerwienieniem skóry, pokrzywka
 - ból stawów
 - gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ◆ Niezbyt często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 1000 dawek szczepionki):
 - zakażenie górnych dróg oddechowych (infekcja nosa, gardła lub tchawicy)
 - zawroty głowy
 - inne odczyny w miejscu podania takie jak twardy guzek, mrowienie lub zdrętwienie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Cervarix do obrotu:

- reakcje alergiczne, które można rozpoznać po:
 - swędzącej wysypce rąk i stóp,
 - obrzęku oczu i twarzy,
 - trudnościach w oddychaniu i przełykaniu,
 - nagłym spadku ciśnienia krwi oraz utracie przytomności.Te reakcje najczęściej pojawiają się przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednakże, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- obrzęk węzłów chłonnych na szyi, pod pachami lub w pachwinach
- omdlenia, którym czasami towarzyszyć mogą drgawki lub sztywność.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

²Z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-*O*-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)³ 50 mikrogramów

³adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) ogółem 0,5 miligrama Al³⁺

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

- Inne składniki szczepionki to: sodu chlorek (NaCl), sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄·2 H₂O) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Cervarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań.

Cervarix jest mętną, białą zawiesiną.

Cervarix jest dostępny w fiolkach jednodawkowych (0,5 ml) pakowanych po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SA
Tel.: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +371 80205045

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.
Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej.
Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem zawartość fiolki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.
W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy wyrzucić.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka pacjenta dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Cervarix zawieszina do wstrzykiwań, opakowanie wielodawkowe

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix
3. Jak stosować szczepionkę Cervarix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u osób od ukończenia 9 roku życia w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (wirusy HPV).

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy (rak dolnej części macicy) lub raka odbytu,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu (zmiany w komórkach narządów płciowych lub odbytu, z których może rozwinąć się rak).

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zawarte w szczepionce (HPV 16 i 18) są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% związanych z HPV zmian przednowotworowych sromu i pochwy oraz 78% przypadków związanych z HPV zmian przednowotworowych odbytu. Inne typy wirusa HPV również mogą powodować raka narządów płciowych lub odbytu. Szczepionka Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV.

Po zaszczepieniu kobiety lub mężczyzny szczepionką Cervarix, system immunologiczny (system obronny organizmu) zacznie wytwarzać przeciwciała przeciwko typom 16 i 18 wirusa HPV.

Szczepionka Cervarix nie zawiera składników zakaźnych i nie może wywołać chorób spowodowanych wirusem HPV.

Szczepionka Cervarix nie służy do leczenia choroby/zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV, istniejących już w momencie szczepienia.

Szczepionka Cervarix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix

Kiedy nie stosować szczepionki Cervarix:

- jeśli stwierdzono reakcję alergiczną na substancje czynne lub którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt. 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona miewa krwawienia lub łatwo dochodzi u niej do powstawania siniaków.
- Jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona choruje na jakąkolwiek chorobę, w przebiegu której dochodzi do osłabienia odporności na zakażenia, taką jak zakażenie wirusem HIV.
- Jeśli występuje ciężka infekcja z wysoką temperaturą. Może być wówczas konieczne odłożenie szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia (szczególnie u nastolatków). W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpiło kiedyś omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Cervarix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione osoby.

Cervarix nie chroni przed chorobami wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 osób, u których w momencie szczepienia występuje już zakażenie tymi typami wirusa HPV.

Mimo, że szczepienie może zabezpieczać przed rakiem szyjki macicy, nie zastępuje regularnych badań w kierunku chorób szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza odnośnie badań cytologicznych (badań mających na celu kontrolę zmian w komórkach szyjki macicy wywołanych zakażeniem wirusem HPV) oraz stosowania środków zapobiegawczych i ochronnych.

W związku z tym, że Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) właściwe środki zapobiegawcze stosowane w celu ochrony przed zakażeniem wirusem HPV oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową powinny zostać zachowane.

Szczepionka Cervarix nie chroni przed innymi chorobami niewywołanymi wirusem HPV.

Inne leki i szczepionka Cervarix

Szczepionka Cervarix może być podawana z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy (d), tężca (T) i krztuśca (bezkomórkowej, pa) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV), ze skojarzoną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B (Twinrix) lub szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix B) oraz ze szczepionką przeciwko meningokokom grupy A, C, W-135, Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym (MenACWY-TT). Szczepionki mogą być podane podczas tej samej wizyty, jednak w różne miejsca ciała (np. w przeciwległe ramiona).

Szczepionka Cervarix może nie wywołać optymalnej ochrony, jeśli zostanie zastosowana w tym samym czasie co leki zmniejszające odporność (osłabiające działanie układu immunologicznego).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne leki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszają ochrony uzyskanej po szczepieniu szczepionką Cervarix.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o wszystkich otrzymanych ostatnio szczepionkach.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia lub jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę, zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu rozwiązania ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Cervarix prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, jeśli pacjent po szczepieniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Cervarix zawiera chlorek sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować szczepionkę Cervarix

Podawanie szczepionki

Szczepionka zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę domięśniowo w górną część ramienia.

Zalecana dawka

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania od ukończenia 9 roku życia.

Łączna liczba dawek będzie zależeć od wieku pacjenta w chwili podania pierwszej dawki:

Pacjent w wieku 9 do 14 lat:

Podaje się 2 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: w okresie od 5 do 13 miesięcy po pierwszej dawce

Pacjent w wieku 15 lat i powyżej:

Podaje się 3 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce

Trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce

Jeśli jest to pożądane, schemat szczepienia może być zmodyfikowany. W celu uzyskania dalszych informacji należy poradzić się lekarza.

Jeżeli Cervarix zostanie podany jako pierwsza dawka szczepienia, zaleca się, aby cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix (a nie innej szczepionki przeciwko HPV).

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix w wieku poniżej 9 lat.

Szczepionka nigdy nie może być podawana dożylnie.

Pominięcie kolejnej dawki szczepionki

Ważne jest przestrzeganie instrukcji lekarza lub pielęgniarki dotyczących wizyt w celu szczepienia. W razie nie zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza.

Jeżeli szczepiona osoba nie przyjęła pełnego cyklu szczepienia (składającego się z dwóch lub trzech dawek, zależnie od wieku osoby szczepionej), może nie uzyskać optymalnej odpowiedzi immunologicznej oraz ochrony w wyniku szczepienia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Cervarix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie badań klinicznych szczepionki Cervarix wystąpiły następujące działania niepożądane:

- ◆ Bardzo często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):
 - ból albo dyskomfort w miejscu podania
 - zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania
 - ból głowy
 - ból mięśni, tkiwość lub osłabienie mięśni (nie spowodowane aktywnością fizyczną)
 - zmęczenie
- ◆ Często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 100 dawek szczepionki):
 - dolegliwości żołądkowo-jelitowe w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
 - świąd, wysypka z zaczerwienieniem skóry, pokrzywka
 - ból stawów
 - gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ◆ Niezbyt często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 1000 dawek szczepionki):
 - zakażenie górnych dróg oddechowych (infekcja nosa, gardła lub tchawicy)
 - zawroty głowy
 - inne odczyny w miejscu podania takie jak twardy guzek, mrowienie lub zdrętwienie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Cervarix do obrotu:

- reakcje alergiczne, które można rozpoznać po:
 - swędzącej wysypce rąk i stóp,
 - obrzęku oczu i twarzy,
 - trudnościach w oddychaniu i przełykaniu,
 - nagłym spadku ciśnienia krwi oraz utracie przytomności.Te reakcje najczęściej pojawiają się przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednakże, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- obrzęk węzłów chłonnych na szyi, pod pachami lub w pachwinach
- omdlenia, którym czasami towarzyszyć mogą drgawki lub sztywność.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Szczepionkę należy zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu fiolki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C). Jeśli nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, szczepionkę należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie może chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-*O*-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)³ 50 mikrogramów

³adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) ogółem 0,5 miligramu Al³⁺

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

- Inne składniki szczepionki to: sodu chlorek (NaCl), sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄·2 H₂O) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Cervarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań.

Cervarix jest mętną, białą zawiesiną.

Cervarix jest dostępny w fiolkach dwudawkowych (1 ml) pakowanych po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

Lietuva

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 (0)45 9218 111

Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κόπος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +371 80205045

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem zawartość fiolki należy obejrzyć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy wyrzucić.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Podczas pobierania szczepionki z fiolki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix
3. Jak stosować szczepionkę Cervarix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u osób od ukończenia 9 roku życia w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (wirusy HPV).

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy (rak dolnej części macicy) lub raka odbytu,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu (zmiany w komórkach narządów płciowych lub odbytu, z których może rozwinąć się rak).

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zawarte w szczepionce (HPV 16 i 18) są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% związanych z HPV zmian przednowotworowych sromu i pochwy oraz 78% przypadków związanych z HPV zmian przednowotworowych odbytu. Inne typy wirusa HPV również mogą powodować raka narządów płciowych lub odbytu. Szczepionka Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV.

Po zaszczepieniu kobiety lub mężczyzny szczepionką Cervarix, system immunologiczny (system obronny organizmu) zacznie wytwarzać przeciwciała przeciwko typom 16 i 18 wirusa HPV.

Szczepionka Cervarix nie zawiera składników zakaźnych i nie może wywołać chorób spowodowanych wirusem HPV.

Szczepionka Cervarix nie służy do leczenia choroby/zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV, istniejących już w momencie szczepienia.

Szczepionka Cervarix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix

Kiedy nie stosować szczepionki Cervarix:

- jeśli stwierdzono reakcję alergiczną na substancje czynne lub którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt.6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona miewa krwawienia lub łatwo dochodzi u niej do powstawania siniaków.
- jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona choruje na jakąkolwiek chorobę, w przebiegu której dochodzi do osłabienia odporności na zakażenia, taką jak zakażenie wirusem HIV.
- Jeśli występuje ciężka infekcja z wysoką temperaturą. Może być wówczas konieczne odłożenie szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia (szczególnie u nastolatków). W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta wystąpiło kiedyś omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Cervarix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione osoby.

Cervarix nie chroni przed chorobami wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 osób, u których w momencie szczepienia występuje już zakażenie tymi typami wirusa HPV.

Mimo, że szczepienie może zabezpieczać przed rakiem szyjki macicy, nie zastępuje regularnych badań w kierunku chorób szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza odnośnie badań cytologicznych (badań mających na celu kontrolę zmian w komórkach szyjki macicy wywołanych zakażeniem wirusem HPV) oraz stosowania środków zapobiegawczych i ochronnych.

W związku z tym, że Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) właściwe środki zapobiegawcze stosowane w celu ochrony przed zakażeniem wirusem HPV oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową powinny zostać zachowane.

Szczepionka Cervarix nie chroni przed innymi chorobami niewywołanymi wirusem HPV.

Inne leki i szczepionka Cervarix

Szczepionka Cervarix może być podawana z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy (d), tężca (T) i krztuśca (bezkomórkowej, pa) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV), ze skojarzoną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B (Twinrix) lub szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix B) oraz ze szczepionką przeciwko meningokokom grupy A, C, W-135, Y skoniugowaną z toksoidem tężcowym (MenACWY-TT). Szczepionki mogą być podane podczas tej samej wizyty, jednak w różne miejsca ciała (np. w przeciwległe ramiona).

Szczepionka Cervarix może nie wywołać optymalnej ochrony, jeśli zostanie zastosowana w tym samym czasie co leki zmniejszające odporność (osłabiające działanie układu immunologicznego).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne leki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszają ochrony uzyskanej po szczepieniu szczepionką Cervarix.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o wszystkich otrzymanych ostatnio szczepionkach.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia lub jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę, zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu rozwiązania ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Cervarix prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże jeśli pacjent po szczepieniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Cervarix zawiera chlorek sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować szczepionkę Cervarix

Podawanie szczepionki

Szczepionka zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę domięśniowo w górną część ramienia.

Zalecana dawka

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania od ukończenia 9 roku życia.

Łączna liczba dawek będzie zależeć od wieku pacjenta w chwili podania pierwszej dawki:

Pacjent w wieku 9 do 14 lat:

Podaje się 2 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: w okresie od 5 do 13 miesięcy po pierwszej dawce

Pacjent w wieku 15 lat i powyżej:

Podaje się 3 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce

Trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce

Jeśli jest to pożądane, schemat szczepienia może być zmodyfikowany. W celu uzyskania dalszych informacji należy poradzić się lekarza.

Jeżeli Cervarix zostanie podany jako pierwsza dawka szczepienia, zaleca się, aby cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix (a nie innej szczepionki przeciwko HPV).

Szczepionka nigdy nie może być podawana dożylnie.

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix w wieku poniżej 9 lat.

Pominięcie kolejnej dawki szczepionki

Ważne jest przestrzeganie instrukcji lekarza lub pielęgniarki dotyczących wizyt w celu szczepienia. W razie nie zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza.

Jeżeli szczepiona osoba nie przyjęła pełnego cyklu szczepienia (składającego się z dwóch lub trzech dawek, zależnie od wieku osoby szczepionej), może nie uzyskać optymalnej odpowiedzi immunologicznej oraz ochrony w wyniku szczepienia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Cervarix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie badań klinicznych szczepionki Cervarix wystąpiły następujące działania niepożądane:

- ◆ Bardzo często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki): ból albo dyskomfort w miejscu podania, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania, ból głowy, ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni (nie spowodowane aktywnością fizyczną), zmęczenie.
- ◆ Często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 100 dawek szczepionki): dolegliwości żołądkowo-jelitowe w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha, świąd, wysypka z zaczerwienieniem skóry, pokrzywka, ból stawów, gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).
- ◆ Niezbyt często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 1000 dawek szczepionki): zakażenie górnych dróg oddechowych (infekcja nosa, gardła lub tchawicy), zawroty głowy, inne odczyny w miejscu podania takie jak twardy guzek, mrowienie lub zdrętwienie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Cervarix do obrotu:

- reakcje alergiczne, które można rozpoznać po:
 - swędzącej wysypce rąk i stóp,
 - obrzęku oczu i twarzy,
 - trudnościach w oddychaniu i przełykaniu,
 - nagłym spadku ciśnienia krwi oraz utracie przytomności.Te reakcje najczęściej pojawiają się przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednakże, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- obrzęk węzłów chłonnych na szyi, pod pachami lub w pachwinach
- omdlenia, którym czasami towarzyszyć mogą drgawki lub sztywność.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-*O*-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)³ 50 mikrogramów

³adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) ogółem 0,5 miligrama Al³⁺

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

- Inne składniki szczepionki to: sodu chlorek (NaCl), sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄·2 H₂O) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Cervarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Cervarix jest mętną, białą zawiesiną.

Szczepionka Cervarix jest dostępna w postaci 1-dawkowej ampułko-strzykawki, w opakowaniach po 1 i 10, z dołączonymi igłami lub bez igieł.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 36044 8701

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

W trakcie przechowywania ampułko-strzykawki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej.

Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

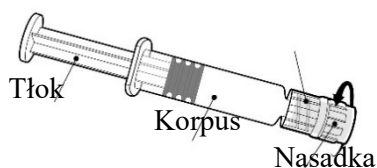
Przed podaniem zawartość ampułko-strzykawki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy wyrzucić.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

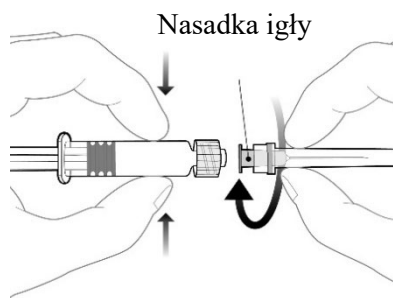
Instrukcje dotyczące ampułko-strzykawki

Adapter
typu Luer Lock



Należy trzymać ampułko-strzykawkę za korpus, a nie za tłok.

Należy odkręcić nasadkę ampułko-strzykawki poprzez przekręcenie jej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



Należy przymocować igłę do ampułko-strzykawki poprzez przyłączenie nasadki igły do adaptera Luer Lock (ang. Luer Lock Adaptor, LLA) i obrócenie jej ćwierć obrotu w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do chwili aż poczuje się zablokowanie igły.

Nie wolno wyciągać tłoka z korpusu ampułko-strzykawki. Jeśli tak się stanie, nie należy podawać szczepionki.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.