Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	**✔ Cervarix injekčná suspenzia v injekčnej liekovke sus inj 100x0,5 ml (liek.inj.skl.)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D1 - vakcíny eticky nesporné

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2020-04-18 16:39:39**
Interné číslo záznamu:	**3337**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**injekčná suspenzia**
Registračné číslo produktu:	**EU/1/07/419/003**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**45236**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLJ07B - Vírusové očkovacie látky**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLJ07BM - Očkovacie látky proti papilomavírusu**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**09/2007**
Cena orientačne [€]:	

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU 1. NÁZOV LIEKU Cervarix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke Cervarix injekčná suspenzia v injekčnej liekovke Cervarix injekčná suspenzia vo viacdávkovom balení Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná) 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: L1 proteín2,3,4 ľudského papilomavírusu1 typu 16 20 mikrogramov L1 proteín2,3,4 ľudského papilomavírusu1 typu 18 20 mikrogramov 1ľudský papilomavírus = HPV 2s adjuvantom AS04 obsahujúcim: 3-O-desacyl-4'- monofosforyl-lipid A (MPL)3 50 mikrogramov 3adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)3) celkovo 0,5 miligramu Al3+ 4L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z Trichoplusia ni. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1. 3. LIEKOVÁ FORMA Injekčná suspenzia. Biela zakalená suspenzia. 4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1 Terapeutické indikácie Cervarix je očkovacia látka na použitie od 9 rokov na prevenciu premalígnych anogenitálnych lézií (cervikálnych, vulválnych, vaginálnych a análnych) a karcinómov krčka maternice a anusu, ktoré príčinne súvisia s určitými onkogénnymi typmi ľudského papilomavírusu (HPV). Dôležité informácie o údajoch, ktoré podporujú túto indikáciu, pozri v častiach 4.4 a 5.1. Použitie Cervarixu má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami. 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania Dávkovanie Očkovacia schéma závisí od veku osoby. Vek v čase prvej injekcie Immunizácia a schéma 9 až 14 rokov vrátane* Dve dávky, každá po 0,5 ml. Druhá dávka sa podá 5 mesiacov po prvej dávke a najneskôr do 13. mesiaca po prvej dávke 15 a viac rokov Tri dávky, každá po 0,5 ml podľa schémy 0 - 1 - 6 mesiacov** *Ak sa druhá dávka očkovacej látky podá skôr ako 5 mesiacov po prvej dávke, vždy sa má podať tretia dávka. **Ak je potrebná flexibilita v očkovacej schéme, druhá dávka sa môže podať 1 mesiac až 2,5 mesiaca po prvej dávke a tretia dávka 5 až 12 mesiacov po prvej dávke. Potreba podania posilňovacej dávky nebola stanovená (pozri časť 5.1). Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku Cervarixu, dokončili očkovaciu schému Cervarixom (pozri časť 4.4). Pediatrická populácia (deti vo veku 9 rokov) Cervarix sa neodporúča používať u detí mladších ako 9 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a imunogenite v tejto vekovej skupine. Spôsob podávania Cervarix sa podáva intramuskulárnou injekciou do oblasti deltového svalu (pozri tiež časť 4.4 a časť 4.5). Cervarix sa nesmie za žiadnych okolností podať intravaskulárne alebo intradermálne. K dispozícii nie sú údaje o subkutánnom podaní Cervarixu (pozri časť 4.4). Ak sa Cervarix má podať v rovnakom čase ako iná injekčne podávaná očkovacia látka, očkovacie látky sa majú vždy podať do rôznych miest vpichu (pozri časť 4.5). 4.3 Kontraindikácie Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní Tak ako u všetkých injekčne podávaných očkovacích látok, musí byť pre prípad anafylaktickej reakcie, zriedkavo sa vyskytujúcej po podaní očkovacej látky, vždy okamžite k dispozícii zodpovedajúca liečba a lekársky dohľad. Synkopa (strata vedomia) sa môže vyskytnúť po, alebo dokonca pred akýmkoľvek očkovaním zvlášť u dospievajúcich ako psychogénna odpoveď na vpich ihlou. Môže to byť sprevádzané viacerými neurologickými znakmi ako je prechodná vizuálna porucha, parestézia a tonicko-klonické pohyby končatín počas zotavovania. Je dôležité, aby sa zaviedli

postupy na predchádzanie zranenia zo straty vedomia. Podanie Cervarixu sa má odložiť u osôb so závažným akútnym horúčkovým ochorením. Prítomnosť slabej infekcie, ako je nádcha, však nie je kontraindikáciou pre imunizáciu. Táto očkovacia látka sa nesmie za žiadnych okolností podať intravaskulárne alebo intradermálne. K dispozícii nie sú údaje o subkutánnom podaní Cervarixu. Tak ako všetky očkovacie látky podávané intramuskulárne, Cervarix sa musí podávať opatrne osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou zrážanlivosti krvi, pretože po intramuskulárnom podaní môže u týchto osôb nastať krvácanie. Tak ako pri každej očkovacej látke, ochranná imunitná odpoveď sa nemusí vyvolať u všetkých očkovaných. Cervarix bude chrániť len pred ochoreniami, ktoré sú spôsobené HPV typom 16 a 18 a do istej miery pred ochoreniami spôsobenými určitými inými onkogénnymi typmi HPV (pozri časť 5.1). Z toho dôvodu by sa malo pokračovať v používaní vhodnej prevencie pred sexuálne prenosnými ochoreniami. Táto očkovacia látka je len na profylaktické použitie a nemá žiadny účinok na aktívne HPV infekcie alebo na potvrdené klinické ochorenie. Nepreukázalo sa, že táto očkovacia látka má terapeutický účinok. Očkovacia látka preto nie je indikovaná na liečbu karcinómu krčka maternice alebo cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie (CIN). Nie je tiež určená na prevenciu progresie iných potvrdených lézií súvisiacich s HPV alebo existujúcich HPV infekcií spôsobených typmi, ktoré sú alebo nie sú obsiahnuté v očkovacej látke (pozri časť 5.1 „Účinnosť proti HPV-16/18 u žien s preukázanou infekciou HPV-16 alebo HPV-18 pri vstupe do štúdie.“). Očkovanie nie je náhradou za pravidelné skríningové vyšetrenie krčka maternice. Pretože žiadna očkovacia látka nie je 100 % účinná a Cervarix neposkytuje ochranu pred každým HPV typom, alebo pred už existujúcimi HPV infekciami, pravidelné skríningové vyšetrenie krčka maternice zostáva kriticky dôležité a má sa riadiť miestnymi odporúčaniami. Trvanie ochrany nebolo úplne stanovené. Čas podania a potreba podania posilňovacej dávky (dávok) neboli zistené. S výnimkou asymptomatických osôb infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), o ktorých sú k dispozícii obmedzené údaje o imunogenite (pozri časť 5.1), nie sú žiadne údaje o použití Cervarixu u osôb s narušenou schopnosťou imunitnej odpovede akými sú pacienti podrobujúci sa imunosupresívnej liečbe. Tak ako pri iných očkovacích látkach, u týchto osôb sa nemusí vyvolať dostatočná imunitná odpoveď. Nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti, imunogenite alebo účinnosti, na základe ktorých by bolo možné podporiť vzájomnú zameniteľnosť Cervarixu s inými očkovacími látkami proti HPV. 4.5 Liekové a iné interakcie Zo všetkých klinických štúdií boli vyradené osoby, ktoré v priebehu 3 mesiacov pred podaním prvej dávky očkovacej látky dostali imunoglobulín alebo lieky pripravené z krvi. Použitie s inými očkovacími látkami Cervarix sa môže podať súbežne s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky obsahujúcej diftériu (d), tetanus (T) a pertussis [acelulárna zložka] (pa) spolu s inaktivovaným vírusom poliomyelitídy (IPV) alebo bez neho, (dTpa, dTpa-IPV očkovacie látky), bez toho, že by došlo ku klinicky významnej interferencii s protilátkovou odpoveďou na niektorú zo zložiek ktorejkoľvek očkovacej látky. Sekvenčné podanie kombinovanej dTpa-IPV očkovacej látky, po ktorej nasledovalo podanie Cervarixu o mesiac neskôr obvykle vyvolalo nižšie GMT protilátok proti HPV-16 a proti HPV-18 v porovnaní s podaním samotného Cervarixu. Klinická významnosť tohto zistenia nie je známa. Cervarix sa tiež môže podať súbežne s očkovacou látkou proti meningokokom séroskupín A, C, W-135 a Y, konjugovaných na tetanový toxoid (MenACWY-TT), s kombinovanou očkovacou látkou proti hepatitíde A (inaktivovaná) a hepatitíde B (rDNA) (Twinrix) alebo s očkovacou látkou proti hepatitíde B (rDNA) (Engerix B). Podanie očkovacej látky Cervarix v rovnakom čase ako Twinrix nepreukázalo žiadnu klinicky významnú interferenciu v odpovedi protilátok na HPV a antigény hepatitídy A. Geometrický priemer koncentrácií protilátok anti-HBs bol signifikantne nižší pri súbežnom podaní, ale klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa, pretože miery séroprotekcie zostávajú nezmenené.

Podiel osôb dosahujúcich anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bol pri súbežnom očkovaní 98,3 % a 100 % pri samotnom podaní Twinrixu. Podobné výsledky boli pozorované pri súbežnom podávaní očkovacej látky Cervarix s očkovacou látkou Engerix B, kde 97,9 % osôb dosiahlo anti-HBs ≥10 mIU/ml, v porovnaní so 100 % pri samotnom podaní očkovacej látky Engerix B. Ak sa Cervarix má podať v rovnakom čase ako iná injekčne podávaná očkovacia látka, očkovacie látky sa musia vždy podať do rôznych miest vpichu. Použitie s hormonálnou antikoncepciou V klinických štúdiách užívalo hormonálnu antikoncepciu približne 60 % žien, ktoré dostali Cervarix. Nebolo preukázané, že použitie hormonálnej antikoncepcie má vplyv na účinnosť Cervarixu. Použitie so systémovými imunosupresívnymi liekmi Pozri časť 4.4. 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia Gravidita Neuskutočnili sa špecifické štúdie očkovacej látky u gravidných žien. Údaje u gravidných žien zozbierané v rámci tehotenských registrov, epidemiologických štúdií a neúmyselnej expozície počas klinických skúšaní nie sú dostatočné na vyvodenie záveru, či očkovanie Cervarixom ovplyvňuje, alebo neovplyvňuje riziko nežiaducich výsledkov gravidity vrátane spontánneho potratu. Avšak počas programu klinického vývoja bolo hlásených celkovo 10 476 prípadov gravidity vrátane 5 387 žien, ktoré dostali Cervarix. Celkovo bol podiel gravidných žien so špecifickými výslednými ukazovateľmi (napr. normálne dieťa, abnormálne deti vrátane vrodených anomálií, predčasný pôrod a spontánny potrat) medzi liečebnými skupinami podobný. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Cervarixu počas gravidity. Ženám, ktoré sú gravidné alebo sa pokúšajú otehotnieť, sa odporúča, aby odložili alebo prerušili očkovanie až do ukončenia gravidity. Dojčenie V klinických štúdiách sa nehodnotil účinok na deti dojčené matkami, ktorým bol podaný Cervarix. Cervarix sa má použiť počas dojčenia iba vtedy, keď možné výhody prevažujú nad možnými rizikami. Fertilita Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilite. 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Niektoré z účinkov uvedených v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. 4.8 Nežiaduce účinky Súhrn bezpečnostného profilu V klinických štúdiách, do ktorých boli zaradené dievčatá a ženy vo veku od 10 do 72 rokov (79,2 % z nich bolo v čase zaradenia vo veku 10 - 25 rokov), bol Cervarix podaný 16 142 ženám, zatiaľ čo 13 811 žien dostalo kontrolnú látku. Tieto osoby boli sledované kvôli závažným nežiaducim udalostiam počas celej doby štúdie. Vo vopred definovanej podskupine osôb (Cervarix = 8 130 oproti kontrole = 5 786) boli nežiaduce udalosti sledované počas 30 dní po každej injekcii. V dvoch klinických štúdiách, do ktorých boli zaradení muži vo veku od 10 do 18 rokov, 2 617 mužov dostalo Cervarix a bolo sledovaných v rámci aktívneho sledovania bezpečnosti. Najčastejšia nežiaduca reakcia pozorovaná po podaní očkovacej látky bola bolesť v mieste vpichu, ktorá sa vyskytla po 78 % všetkých dávok. Väčšina týchto reakcií bola miernej až stredne ťažkej závažnosti a nemala dlhé trvanie. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií Nežiaduce reakcie považované za prinajmenšom súvisiace s očkovaním boli zoradené do kategórií podľa frekvencie výskytu. Frekvencie sú hlásené ako: Veľmi časté (≥1/10) Časté (≥1/100 až 1/10) Menej časté (≥1/1 000 až 1/100) Trieda orgánových systémov Frekvencia Nežiaduce reakcie Klinické skúšania Infekcie a nákazy Menej časté Infekcia horných dýchacích ciest Poruchy nervového systému Veľmi časté Bolesť hlavy Menej časté Závrat Poruchy gastrointestinálneho traktu Časté Gastrointestinálne príznaky zahŕňajúce nauzeu, vracanie, hnačku a bolesť brucha Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté Svrbenie/pruritus, vyrážka, urtikária Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté Myalgia Časté Artralgia Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Veľmi časté Reakcie v mieste vpichu

zahŕňajúce bolesť, začervenanie, opuch, únava Časté Horúčka (≥38 °C) Menej časté Iné reakcie v mieste vpichu ako sú indurácia, Trieda orgánových systémov Frekvencia Nežiaduce reakcie lokálna parestézia Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh Poruchy krvi a lymfatického systému Neznáme* Lymfadenopatia Poruchy imunitného systému Neznáme* Alergické reakcie (vrátane anafylaktických a anafylaktoidných reakcií), angioedém Poruchy nervového systému Neznáme* Synkopa alebo vazovagálna reakcia na injekciu, niekedy sprevádzaná tonicko-klonickými pohybmi (pozri časť 4.4) *Pretože tieto udalosti boli hlásené spontánne, nie je možné spoľahlivo stanoviť ich frekvenciu V klinických skúšaniach bol u osôb s predošlou alebo súčasnou infekciou HPV v porovnaní s osobami s negatívnym nálezom onkogénnej HPV DNA alebo negatívnym nálezom protilátok proti HPV-16 a HPV-18 v sére pozorovaný podobný profil bezpečnosti. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. 4.9 Predávkovanie Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI 5.1 Farmakodynamické vlastnosti Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, očkovacie látky proti papilomavírusu, ATC kód: J07BM02 Mechanizmus účinku Cervarix je neinfekčná rekombinantná očkovacia látka s adjuvantom pripravená z vysoko čistených častíc podobných vírusu (VLP) tvorených hlavným kapsidovým L1 proteínom onkogénnych HPV typov 16 a 18. Vzhľadom na to, že VLP neobsahujú žiadnu vírusovú DNA, nemôžu infikovať bunky, rozmnožovať sa ani spôsobiť ochorenie. V štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že účinnosť očkovacích látok s L1 VLP je z veľkej miery sprostredkovaná vznikom humorálnej imunitnej odpovede. Odhaduje sa, že HPV-16 a HPV-18 sú zodpovedné za približne 70 % karcinómov krčka maternice, 90 % karcinómov anusu, 70 % vulválnych a vaginálnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa súvisiacich s HPV a 78 % análnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (AIN 2/3) súvisiacich s HPV. Iné onkogénne HPV typy môžu tiež spôsobiť anogenitálne karcinómy (približne 30 %). HPV 45, -31 a -33 sú 3 najčastejšie typy HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, zistené v skvamóznom karcinóme krčka maternice (12,1 %) a adenokarcinóme (8,5 %). Výraz „premalígne anogenitálne lézie“ v časti 4.1 zodpovedá cervikálnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (CIN 2/3), vulválnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (VIN2/3), vaginálnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (VaIN2/3) a análnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (AIN 2/3). Klinické štúdie Klinická účinnosť u žien vo veku 15 až 25 rokov Účinnosť Cervarixu sa hodnotila v dvoch kontrolovaných, dvojito slepých, randomizovaných klinických štúdiách II. a III. fázy, ktoré zahŕňali celkovo 19 778 žien vo veku 15 až 25 rokov. Do klinickej štúdie II. fázy (štúdia 001/007) boli zaradené iba ženy, ktoré: mali negatívne testy na onkogénnu HPV DNA typu: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68 boli séronegatívne na HPV-16 a HPV-18 mali normálny cytologický nález Primárnym ukazovateľom účinnosti bola prípadná infekcia HPV-16 a/alebo HPV-18. Dvanásťmesačná perzistujúca infekcia bola hodnotená ako ďalší koncový ukazovateľ účinnosti. Do klinickej štúdie III. fázy (štúdia 008) boli zaradené ženy bez predošlého skríningového vyšetrenia na prítomnosť infekcie HPV, t. j. bez ohľadu na východiskový cytologický nález a HPV sérologický a DNA stav. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola CIN2+ súvisiaca s HPV-16 a/alebo HPV-18 (HPV-16/18). Cervikálna intraepiteliálna neoplázia (CIN) 2. a 3. stupňa (CIN2/3) a cervikálny adenokarcinóm in situ (AIS) boli použité v klinických skúšaniach ako náhradné markery pre karcinóm krčka maternice. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali 6- a 12-mesačnú perzistujúcu infekciu. Perzistujúca infekcia, ktorá trvá najmenej 6 mesiacov, sa tiež preukázala ako významný náhradný marker pre karcinóm krčka maternice u žien vo veku 15 až

25 rokov. Profylaktická účinnosť proti infekcii HPV-16/18 v populácii predtým neinfikovanej onkogénnymi typmi HPV V štúdii 001 boli ženy (N = 1 113) očkované a následne hodnotené kvôli účinnosti až do 27. mesiaca. Podskupina žien (N = 776) očkovaných v štúdii 001 bola sledovaná v štúdii 007 počas obdobia až 6,4 roka (približne 77 mesiacov) po podaní prvej dávky (priemerné sledovanie v trvaní 5,9 roka). V štúdii 001 bolo v kontrolnej skupine päť prípadov 12-mesačnej perzistujúcej infekcie HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v skupine s očkovacou látkou bol jeden prípad HPV-16. V štúdii 007 bola účinnosť Cervarixu proti perzistujúcej infekcii HPV-16/18 100 % (95 % IS: 80,5; 100). Vyskytlo sa šestnásť prípadov perzistujúcej infekcie HPV-16 a päť prípadov perzistujúcej infekcie HPV-18, všetky v kontrolnej skupine. V štúdii HPV-023 boli jedinci z brazílskej kohorty (N = 437) štúdie 001/007 sledovaní priemerne až 8,9 roka (štandardná odchýlka 0,4 roka) po podaní prvej dávky. V štúdii HPV-023 neboli v čase ukončenia štúdie v skupine s očkovacou látkou žiadne prípady infekcie alebo histopatologických lézií súvisiacich s HPV-16 alebo HPV-18. V skupine s placebom boli 4 prípady 6-mesačnej perzistujúcej infekcie a 1 prípad 12-mesačnej perzistujúcej infekcie. Štúdia nebola zameraná na preukázanie rozdielu medzi skupinou s očkovacou látkou a skupinou s placebom z hľadiska uvedených koncových ukazovateľov. Profylaktická účinnosť proti HPV-16/18 u žien predtým neinfikovaných HPV-16 a/alebo HPV-18 V štúdii HPV-008 boli vykonané primárne analýzy účinnosti s kohortou podľa protokolu (ATP kohorta – According to Protocol: zahŕňajúca ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky a boli DNA negatívne a séronegatívne v 0. mesiaci a DNA negatívne v 6. mesiaci na typ HPV skúmaný v tejto analýze). Táto kohorta zahŕňala ženy s normálnou cytológiou alebo miernym stupňom dysplázie pri počiatočnom vyšetrení a vylúčila len ženy s ťažkým stupňom dysplázie (0,5 % celkovej populácie). Sledovanie prípadov v ATP kohorte sa začalo 1. deň po tretej dávke očkovacej látky. Celkovo 74 % žien zaradených do štúdie nebolo predtým infikovaných ani HPV-16, ani HPV-18 (t. j. DNA negatívne a séronegatívne pri zaradení do štúdie). Vykonali sa dve analýzy štúdie HPV-008: analýza podnietená vznikom príhod vykonaná hneď, ako sa v ATP kohorte vyskytlo aspoň 36 prípadov CIN2+ súvisiacej s HPV-16/18 a analýza vykonaná na konci štúdie. Účinnosť očkovacej látky proti primárnemu koncovému ukazovateľovi CIN2+ na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 1. V dodatočnej analýze sa hodnotila účinnosť Cervarixu proti CIN3+ súvisiacich s HPV-16/18. Tabuľka 1: Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa súvisiacim s HPV-16/18 (ATP kohorta) HPV-16/18 koncový ukazovateľ ATP kohorta(1) Analýza vykonaná na konci štúdie(3) Cervarix (N = 7 338) Kontrola (N = 7 305) % Účinnosť (95 % CI) n(2) n CIN2+ 5 97 94,9 % (87,7;98,4) CIN3 + 2 24 91,7 % (66,6;99,1) N = počet osôb zahrnutých v každej skupine n = počet prípadov (1) ATP: zahŕňa ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky, boli DNA negatívne a séronegatívne v 0. mesiaci a DNA negatívne v 6. mesiaci na relevantné HPV typy (HPV-16 alebo HPV-18) (2) vrátane 4 prípadov CIN2+ a 2 prípadov CIN3+, pri ktorých boli v léziách identifikované iné onkogénne HPV typy, súbežne s HPV-16 alebo HPV-18. Tieto prípady sú vylúčené z analýzy určenia HPV typu (pozri pod tabuľku). (3) priemerná doba sledovania bola 40 mesiacov po 3. dávke V analýze podnietenej vznikom príhod bola účinnosť proti CIN2+ 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) a proti CIN3+ 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1). Okrem toho sa preukázala štatisticky významná účinnosť očkovacej látky proti CIN2+ súvisiacej jednotlivo s HPV-16 a HPV-18. Ďalšie skúmanie prípadov, s mnohopočetnými typmi HPV v lézii, hodnotilo typy HPV zistené pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (Polymerase Chain Reaction, PCR) u aspoň jednej z dvoch predošlých cytologických vzoriek, naviac k typom HPV zistených v lézii tak, aby sa rozlíšili typy HPV, ktoré sú s najväčšou pravdepodobnosťou zodpovedné za léziu (stanovenie typov HPV). Táto post hoc analýza vylúčila prípady (v skupine s očkovacou látkou a v kontrolnej skupine), ktoré pravdepodobne nemali kauzálnu súvislosť s

infekciami HPV-16 alebo HPV-18 získanými počas klinického skúšania. Na základe post hoc analýzy stanovenia HPV typov v lézii sa v analýze vykonanej na konci štúdie zistil 1 prípad CIN2+ v skupine s očkovacou látkou oproti 92 prípadom v kontrolnej skupine (účinnosť 98,9 %, (95 % CI: 93,8; 100)) a nezistil sa žiaden prípad CIN3+ v skupine s očkovacou látkou oproti 22 prípadom v kontrolnej skupine (účinnosť 100 %; (95 % CI: 81,8; 100)). V analýze podnietenej vznikom príhod bola účinnosť očkovacej látky proti CIN1 súvisiacej s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohorte 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5). Účinnosť očkovacej látky proti CIN1+ súvisiacej s HPV 16/18 pozorovaná v ATP kohorte bola 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7). V analýze vykonanej na konci štúdie bola v ATP kohorte pozorovaná účinnosť očkovacej látky proti CIN1 súvisiacej s HPV-16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1;96,4). V analýze vykonanej na konci štúdie boli 2 prípady VIN2+ alebo VaIN2+ v skupine s očkovacou látkou a 7 prípadov v kontrolnej skupine v ATP kohorte, ktoré súviseli s HPV-16 alebo HPV-18. Štúdia nebola zameraná na preukázanie rozdielu medzi skupinou s očkovacou látkou a skupinou s placebom z hľadiska uvedených koncových ukazovateľov. Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom (6-mesačná a 12-mesačná perzistujúca infekcia) súvisiacim s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohorte na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 2. Tabuľka 2: Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom súvisiacim s HPV 16/18 (ATP kohorta) HPV-16/18 koncový ukazovateľ ATP kohorta(1) Analýza vykonaná na konci štúdie(2) Cervarix (N = 7 338) Kontrola (N = 7 305) % Účinnosť (95 % CI) n/N n/N 6-mesačná perzistujúca infekcia 35/7 182 588/7 137 94,3 % (92,0;96,1) 12-mesačná perzistujúca infekcia 26/7 082 354/7 038 92,9 % (89,4;95,4) N = počet osôb zahrnutých v každej skupine n = počet prípadov (1) ATP: zahŕňa ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky, boli DNA negatívne a séronegatívne v 0. mesiaci a DNA negatívne v 6. mesiaci na relevantné HPV typy (HPV-16 alebo HPV-18) (2) priemerná doba sledovania bola 40 mesiacov po 3. dávke Výsledky účinnosti v analýze podnietenej vznikom príhod boli 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) proti 6-mesačnej perzistujúcej infekcii a 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) proti 12-mesačnej perzistujúcej infekcii. Účinnosť proti HPV-16/18 u žien s preukázanou infekciou HPV-16 alebo HPV-18 pri vstupe do štúdie. Nebola preukázaná ochrana pred ochorením spôsobeným HPV typmi, na ktoré boli osoby už pri zaradení do štúdie HPV DNA pozitívne. Avšak osoby, ktoré boli už pred očkovaním infikované (HPV DNA pozitívne) jedným z typov HPV obsiahnutých v tejto očkovacej látke, boli chránené pred klinickým ochorením spôsobeným druhým typom HPV. Účinnosť proti HPV typom 16 a 18 u žien s predchádzajúcou a bez predchádzajúcej infekcie alebo ochorenia. Celková očkovaná kohorta (Total Vaccinated Cohort, TVC) zahŕňala všetky osoby, ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky, bez ohľadu na ich stav HPV DNA, cytológiu alebo hladiny protilátok pri počiatočnom vyšetrení. Táto kohorta zahŕňala ženy so alebo bez súčasnej HPV infekcie a/alebo predchádzajúcej HPV infekcie. Sledovanie prípadov pre TVC kohortu začalo 1. deň po prvej dávke. Odhady účinnosti sú nižšie v TVC kohorte, keďže táto kohorta zahŕňa ženy s už existujúcimi infekciami/léziami, u ktorých sa neočakáva, že by boli ovplyvnené Cervarixom. TVC kohorta sa môže priblížiť k bežnej populácii žien vo vekovom rozpätí 15 - 25 rokov. Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa súvisiacim s HPV-16/18 pozorovaná v TVC kohorte na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 3. Tabuľka 3: Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa súvisiacim s HPV-16/18 (TVC kohorta) HPV-16/18 koncový ukazovateľ TVC(1) Analýza vykonaná na konci štúdie(2) Cervarix (N = 8 694) Kontrola (N = 8 708) % Účinnosť (95 % CI) n n CIN2+ 90 228 60,7 % (49,6;69,5) CIN3+ 51 94 45,7 % (22,9;62,2) N = počet osôb zahrnutých v každej skupine n = počet prípadov (1) TVC: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky) bez ohľadu na HPV DNA stav, cytológiu a hladiny protilátok pri počiatočnom vyšetrení. Táto kohorta zahŕňa ženy s už

existujúcimi infekciami/léziami (2) priemerná doba sledovania bola 44 mesiacov po 1. dávke Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom (6-mesačná a 12-mesačná perzistujúca infekcia) súvisiacim s HPV-16/18 spozorovaná v TVC na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 4. Tabuľka 4: Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom súvisiacim s HPV-16/18 (TVC) HPV-16/18 koncový ukazovateľ TVC(1) Analýza vykonaná na konci štúdie(2) Cervarix Kontrola % Účinnosť (95 % CI) n/N n/N 6-mesačná perzistujúca infekcia 504/8 863 1 227/8 870 60,9 % (56,6;64,8) 12-mesačná perzistujúca infekcia 335/8 648 767/8 671 57,5 % (51,7;62,8) N = počet osôb zahrnutých v každej skupine n = počet prípadov (1) TVC: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky) bez ohľadu na HPV DNA stav, cytológiu a hladiny protilátok pri počiatočnom vyšetrení. (2) priemerná doba sledovania bola 44 mesiacov po 1. dávke Celkový vplyv očkovacej látky na záťaž cervikálneho HPV ochorenia V štúdii HPV-008 sa incidencia cervikálnych lézií vysokého stupňa porovnávala medzi skupinou s placebom a skupinou s očkovacou látkou bez ohľadu na HPV DNA typ v lézii. V TVC kohorte a v TVC kohorte predtým neinfikovaných HPV bola na konci štúdie preukázaná účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa (tabuľka 5). TVC kohorta predtým neinfikovaných HPV je podskupinou TVC kohorty, ktorá zahŕňa ženy s normálnou cytológiou a ktoré boli HPV DNA negatívne na 14 onkogénnych HPV typov a séronegatívne na typy HPV-16 a HPV-18 pri počiatočnom vyšetrení. Tabuľka 5: Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa bez ohľadu na HPV DNA typ v lézii Analýza vykonaná na konci štúdie(3) Cervarix Kontrola % Účinnosť (95 % CI) N Prípady N Prípady CIN2+ TVC-predtým neinfikované (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-predtým neinfikované (1) 5 466 3 5 452 44 93,2 % (78,9;98,7) TVC (2) 8 694 86 8 708 158 45,6 % (28,8;58,7) N = počet osôb zahrnutých v každej skupine (1) TVC predtým neinfikované HPV: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky), mali normálnu cytológiu, boli HPV DNA negatívne na 14 onkogénnych HPV typov a séronegatívne na HPV-16 a HPV-18 pri počiatočnom vyšetrení. (2) TVC: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky) bez ohľadu na HPV DNA stav, cytológiu a hladiny protilátok pri počiatočnom vyšetrení. (3) priemerná doba sledovania bola 44 mesiacov po 1. dávke V analýze vykonanej na konci štúdie sa zistilo, že Cervarix znížil nutnosť konečných postupov cervikálnej liečby (vrátane slučkovej elektrochirurgickej excízie [LEEP], konizácie skalpelom, a laserových metód) o 70,2 % (95 % CI: 57,8;79,3) v TVC kohorte predtým neinfikovaných HPV a o 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) v TVC kohorte. Účinnosť skríženej ochrany Účinnosť skríženej ochrany Cervarixu proti histopatologickým a virologickým koncovým ukazovateľom (perzistujúca infekcia) sa hodnotila v štúdii HPV-008 pre 12 onkogénnych typov HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke. Štúdia nebola určená na hodnotenie účinnosti proti ochoreniu spôsobenému konkrétnym typom HPV. Analýza primárneho koncového ukazovateľa nebola presne interpretovaná z dôvodu mnohonásobných koinfekcií v CIN2 + léziách. Na rozdiel od histopatologických koncových ukazovateľov, virologické koncové ukazovatele boli u mnohonásobných infekcií presnejšie. Pri HPV-31, 33 a 45 sa preukázala konzistentná skrížená ochrana pred 6-mesačnou perzistujúcou infekciou a CIN2+, ktoré boli koncovými ukazovateľmi, vo všetkých sledovaných kohortách. Účinnosť očkovacej látky proti 6-mesačnej perzistujúcej infekcii a CIN2+, priradená k jednotlivým typom HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, zistená na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 6 (ATP kohorta). Tabuľka 6: Účinnosť očkovacej látky proti onkogénnym HPV typom, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke ATP(1) HPV typ 6-mesačná perzistujúca infekcia CIN2+ Cervarix Kontrola % Účinnosť (95 % CI) Cervarix Kontrola % Účinnosť (95 % CI) n n n n Typy príbuzné s HPV-16 (druhy

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 príbuzné s HPV-18 (druhy 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) Iné 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= počet prípadov (1) ATP: zahŕňa ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky, boli DNA negatívne v 0. mesiaci a v 6. mesiaci na relevantné typy HPV. Boli vypočítané hranice intervalu spoľahlivosti (CI) týkajúce sa účinnosti očkovacej látky. Ak sa objavuje hodnota nula, t. j. keď dolná hranica CI je 0, účinnosť sa nepovažuje za štatisticky významnú. Účinnosť proti CIN3 sa preukázala iba pri HPV-31 a nepreukázala sa ochrana pred AIS pri žiadnom z typov HPV. Klinická účinnosť u žien vo veku 26 a viac rokov Účinnosť Cervarixu sa hodnotila v dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdii III. fázy (HPV-015), ktorá zahŕňala celkovo 5 778 žien vo veku 26 - 72 rokov (medián: 37,0 rokov). Štúdia sa uskutočnila v Severnej Amerike, Latinskej Amerike, Pacifickej Ázii a v Európe. Záverečná analýza sa vykonala na konci štúdie, 7 rokov po podaní 1. dávky očkovacej látky. Primárnym koncovým ukazovateľom bola kombinácia virologického a histopatologického koncového ukazovateľa: 6-mesačná perzistujúca infekcia súvisiaca s HPV-16/18 a/alebo CIN1+. Primárne analýzy účinnosti sa vykonali v ATP kohorte určenej na hodnotenie účinnosti a v TVC kohorte, ktorá zahŕňala podskupinu až 15 % žien s infekciou alebo ochorením súvisiacimi s HPV (definované ako nálezy v stere z krčka maternice mimo normy pri dvoch alebo viacerých po sebe vykonaných vyšetreniach, nálezy kolposkopie alebo biopsie mimo normy, alebo liečba krčka maternice po cytologických alebo kolposkopických nálezoch mimo normy). Zahrnutie tejto podskupiny umožnilo zhodnotiť profylaktickú účinnosť v populácii, ktorá sa považuje za reprezentatívnu pre ženy z bežnej klinickej praxe, pretože dospelé ženy sú zvyčajne cieľovou vekovou skupinou, v ktorej sa vykonáva skríningové vyšetrenie krčka maternice. Účinnosť očkovacej látky zistená na konci štúdie je zhrnutá v nasledujúcej tabuľke. K dispozícii nie sú dôkazy o tom, či je prevencia perzistujúcej infekcie, ktorá trvá najmenej 6 mesiacov, relevantným náhradným markerom na prevenciu karcinómu krčka maternice u žien vo veku 26 a viac rokov. Tabuľka 7: Účinnosť očkovacej látky zistená na konci štúdie HPV-015 Koncový ukazovateľ ATP(1) TVC(2) Cervarix Kontrola % účinnosť (96,2% CI) Cervarix Kontrola % účinnosť (96,2% CI) n/N n/N n/N n/N HPV-16/18 6M PI a/alebo 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 len u osôb séro- pozitívnych pri začiatočnom vyšetrení 3/851 13/837 78 % (15,0; 96,4) 42/1 211 65/1 192 38,7 % (6,3; 60,4) Účinnosť skríženej ochrany HPV-31 6MPI 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 6MPI 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= počet osôb v každej skupine n= počet osôb, ktoré hlásili najmenej jednu udalosť v každej skupine 6M PI = 6-mesačná perzistujúca infekcia CI = Interval spoľahlivosti ASC-US= atypické bunky neurčitého významu (cytologický nález mimo normy) (1) 3 dávky očkovacej látky, DNA negatívny a séronegatívny stav v 0. mesiaci (ak nebolo inak špecifikované) a DNA negatívny stav v 6. mesiaci na relevantný HPV typ (HPV-16 a/alebo HPV-18) (2) najmenej

jedna dávka očkovacej látky, bez ohľadu na HPV DNA stav a sérologický stav v 0. mesiaci (ak nebolo inak špecifikované). Zahŕňa 15 % osôb s HPV ochorením/infekciou v predchádzajúcej anamnéze Účinnosť proti nálezu ≥ ASC-US (cytologický nález mimo normy) súvisiacemu s onkogénnymi HPV typmi, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, bola 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP). Účinnosť proti CIN1+, bez ohľadu na HPV typ zistený v lézii, bola 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC). Nebola preukázaná ochrana pred ochorením spôsobeným HPV u osôb vo veku 25 a viac rokov, ktoré boli HPV DNA pozitívne a/alebo mali cytologický nález mimo normy už pri zaradení do štúdie. Imunogenita Imunitná odpoveď na Cervarix po primárnej očkovacej schéme Pre očkovacie látky proti HPV nebola stanovená minimálna hladina protektívnych protilátok proti CIN 2. alebo 3. stupňa alebo proti perzistujúcej infekcii súvisiacej s typmi HPV obsiahnutými v tejto očkovacej látke. Protilátková odpoveď proti HPV-16 a HPV-18 sa merala priamo pomocou typovo špecifického testu ELISA (verzia 2, MedImmune methodology, upravená podľa GSK), u ktorého sa dokázala korelácia s neutralizačným testom založeným na pseudoviriónoch (PBNA). Imunogenita vyvolaná tromi dávkami Cervarixu sa hodnotila u 5 465 žien vo veku od 9 do 55 rokov a u viac ako 800 mužov vo veku od 10 do 18 rokov. V klinických štúdiách dosiahlo viac ako 99 % pôvodne séronegatívnych osôb sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 mesiac po tretej dávke. Očkovacou látkou vyvolané geometrické priemery titrov (GMT) protilátok IgG značne prevyšovali titre protilátok IgG pozorované u žien infikovaných v predchádzajúcom období, ale ktoré sa zbavili infekcie HPV (prirodzená infekcia). Pôvodne séropozitívne a séronegatívne osoby dosiahli po očkovaní podobné titre protilátok. Perzistencia imunitnej odpovede na Cervarix Štúdia 001/007, ktorá zahŕňala ženy vo veku od 15 do 25 rokov v čase očkovania, hodnotila imunitnú odpoveď proti HPV-16 a HPV-18 až do 76 mesiacov po podaní prvej dávky očkovacej látky. V štúdii 023 (podskupina štúdie 001/007) sa naďalej hodnotila imunitná odpoveď až 113 mesiacov. 92 osôb v skupine s očkovacou látkou malo údaje o imunogenite v období [M107-M113] po prvej dávke očkovacej látky s priemerným sledovaním až 8,9 roka. Z týchto osôb, 100 % (95 % CI: 96,1;100) zostalo séropozitívnych na HPV-16 a HPV-18 v teste ELISA. Očkovacou látkou vyvolané GMT protilátok IgG proti HPV-16 aj HPV-18 dosiahli maximálne hodnoty v 7. mesiaci a potom klesali až do dosiahnutia ustáleného stavu, a to od 18. mesiaca do obdobia [M107-M113] boli GMT protilátok stanovené testom ELISA proti HPV-16 aj HPV-18 stále najmenej 10-násobne vyššie ako GMT stanovené testom ELISA spozorované u žien, ktoré sa zbavili pôvodnej infekcie HPV. V štúdii 008 bola imunogenita až do 48. mesiaca podobná odpovedi pozorovanej v štúdii 001. Podobný kinetický profil bol pozorovaný pri neutralizačných protilátkach. V ďalšej klinickej štúdii (štúdia 014) vykonanej u žien vo veku 15 až 55 rokov dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 po tretej dávke (v 7. mesiaci). GMT protilátok však boli nižšie u žien starších ako 25 rokov. 470 osôb (142 vo veku 15 - 25 rokov, 172 vo veku 26 - 45 rokov a 156 vo veku 46 - 55 rokov), ktoré dokončili štúdiu HPV-014 a absolvovali 3-dávkovú schému, bolo sledovaných až 10 rokov v predĺžení štúdie označenej ako HPV-060. Desať rokov po podaní prvej dávky zostalo 100 % osôb v skupine 15- až 25-ročných, 99,2 % v skupine 26- až 45-ročných a 96,3 % v skupine 46- až 55-ročných séropozitívnymi na HPV-16 a 99,2 %, 93,7 % a 83,8 % v uvedenom poradí zostalo séropozitívnymi na HPV-18. Vo všetkých vekových skupinách zostali GMT protilátok proti HPV-16 najmenej 5- až 32-násobne vyššie a GMT protilátok proti HPV-18 najmenej 3- až 14-násobne vyššie ako hladiny protilátok vytvorené proti obidvom antigénom u žien, ktoré prekonali prirodzenú infekciu. Dôkaz anamnestickej (imunitná pamäť) odpovede V štúdii 024 (podskupina štúdie 001/007) bola podaná provokačná dávka Cervarixu 65 osobám v priemernom intervale 6,8 roka po podaní prvej dávky očkovacej látky. Anamnestická imunitná odpoveď na HPV-16 a HPV-18 (podľa ELISA) sa pozorovala jeden týždeň a jeden mesiac po provokačnej dávke. GMT jeden

mesiac po provokačnej dávke prekročili tie, ktoré boli pozorované jeden mesiac po primárnom 3-dávkovom očkovaní. Preklenutie účinnosti Cervarixu od mladých dospelých žien k dospievajúcim V súhrnnej analýze (HPV-029,-30 & -48) sa zistilo, že po podaní tretej dávky (v 7. mesiaci) dosiahlo 99,7 % dievčat vo veku 9 rokov sérokonverziu proti HPV typu 16 a 100 % z nich dosiahlo sérokonverziu proti HPV typu 18, pričom GMT bol minimálne 1,4-násobne vyšší ako u dievčat vo veku 10 – 14 rokov a 2,4-násobne vyšší ako u žien vo veku 15 až 25 rokov. V dvoch klinických štúdiách (HPV-012 & -013) vykonaných u dievčat vo veku 10 až 14 rokov dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 po tretej dávke (v 7. mesiaci) s GMT protilátok aspoň 2-násobne vyššími v porovnaní so ženami vo veku 15 až 25 rokov. V klinických skúšaniach (HPV-070 a HPV-048) vykonaných u dievčat vo veku 9 až 14 rokov, ktoré absolvovali 2-dávkovú schému (0-6 mesiacov alebo 0-12 mesiacov) a u mladých žien vo veku 15 - 25 rokov, ktoré dostali Cervarix podľa štandardnej schémy 0-1-6 mesiacov, dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 jeden mesiac po druhej dávke. Imunitná odpoveď po 2 dávkach u žien vo veku 9 až 14 rokov bola noninferiórna oproti odpovedi po 3 dávkach u žien vo veku 15 až 25 rokov. Na základe týchto údajov o imunogenite je odvodená účinnosť Cervarixu pre vek 9 až 14 rokov. Pretrvávanie imunitnej odpovede u žien vo veku 26 a viac rokov V štúdii III. fázy (HPV-015) so ženami vo veku 26 a viac rokov dosiahli všetky osoby sérokonverziu jeden mesiac po podaní tretej dávky. Pri hodnotení v 84. mesiaci, t. j. 78 mesiacov po dokončení celej očkovacej schémy, sa zistilo, že 99,3 % a 95,9 % pôvodne séronegatívnych žien zostalo séropozitívnymi na protilátky proti HPV-16 a proti HPV-18 v uvedenom poradí. Všetky pôvodne séropozitívne ženy zostali séropozitívne na protilátky proti HPV-16 aj proti HPV-18. Titre protilátok dosiahli maximálne hodnoty v 7. mesiaci a potom postupne klesali až do 18. mesiaca a stabilizovali sa, pričom ustálený stav dosiahli do 84. mesiaca. Imunogenita u mužov vo veku od 10 do 18 rokov Imunogenita u mužov sa hodnotila v 2 klinických skúšaniach HPV-011 (N = 173) a HPV-040 (N = 556). Údaje preukázali porovnateľnú imunogenitu u mužov a žien. V štúdii HPV-011 dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 a GMT protilátok neboli noninferiórne oproti GMT protilátok pozorovaným u žien vo veku od 15 do 25 rokov v štúdii HPV-012. Preklenutie klinickej účinnosti na lézie a karcinómy anusu Neuskutočnila sa žiadna štúdia overujúca účinnosť Cervarixu proti premalígnym léziám anusu. Štúdie vykonané u dievčat vo veku od 9 do 14 rokov (štúdia HPV-071) a u žien vo veku od 18 do 45 rokov (štúdia HPV-010) však konzistentne preukázali vyššiu imunitnú odpoveď pri Cervarixe ako pri porovnávacej očkovacej látke, pre ktorú sú údaje o účinnosti proti premalígnym léziam anusu jednoznačné a preukázali ochranu. Imunogenita u žien infikovaných HIV V štúdii HPV-020, ktorá sa uskutočnila v Južnej Afrike, bol Cervarix podaný 22 osobám neinfikovaným HIV a 42 osobám infikovaným vírusom HIV (v klinickom štádiu 1 podľa WHO; ATP kohorta určená pre analýzu imunogenity). Všetky osoby boli v teste ELISA séropozitívne na HPV 16 aj HPV 18 jeden mesiac po tretej dávke (v 7. mesiaci) a séropozitivita na HPV 16 a 18 sa udržala až do 12. mesiaca. GMT protilátok sa zdali byť nižšie v skupine osôb infikovaných HIV (neprekrývajúci sa 95 % interval spoľahlivosti). Klinický význam tohto zistenia nie je známy. Funkčné protilátky neboli stanovené. Neexistujú žiadne informácie o ochrane pred perzistujúcou infekciou alebo prekanceróznymi léziami u žien infikovaných HIV. 5.2 Farmakokinetické vlastnosti Neaplikovateľné. 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancie, fertility, embryofetálnej a postnatálnej toxicity (až do konca obdobia laktácie) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Sérologické údaje naznačujú prenos protilátok proti HPV-16 a HPV-18 cez mlieko počas obdobia laktácie u potkanov. Nie je však známe, či sa protilátky, ktorých tvorbu navodila očkovacia látka, vylučujú

do ľudského materského mlieka. 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE 6.1 Zoznam pomocných látok Chlorid sodný (NaCl) Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (NaH2PO4.2 H2O) Voda na injekcie Adjuvanty, pozri časť 2. 6.2 Inkompatibility Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. 6.3 Čas použiteľnosti 5 rokov. Cervarix sa má podať ihneď po vybratí z chladničky. Preukázala sa však stabilita očkovacej látky, keď sa uchovávala mimo chladničky počas najviac 3 dní pri teplotách v rozmedzí 8 °C a 25 °C alebo počas najviac 1 dňa pri teplotách v rozmedzí 25 °C a 37 °C. Ak sa očkovacia látka nepoužije na konci tejto doby, má sa zlikvidovať. Viacdávková injekčná liekovka Po prvom otvorení sa odporúča okamžité použitie. Ak sa očkovacia látka nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Ak sa nepoužije do 6 hodín, má sa zlikvidovať. 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Viacdávková injekčná liekovka Uchovávanie po prvom otvorení, pozri časť 6.3. 6.5 Druh obalu a obsah balenia Naplnená injekčná striekačka 0,5 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s gumovou zátkou (butylkaučuk) s ihlami alebo bez ihiel. Veľkosti balenia s 1 a 10 naplnenými injekčnými striekačkami s ihlami alebo bez ihiel. Injekčná liekovka 0,5 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) pre 1 dávku so zátkou (butylkaučuk). Veľkosti balenia s 1, 10 a 100 injekčnými liekovkami. Viacdávková injekčná liekovka 1 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) pre 2 dávky so zátkou (butylkaučuk). Veľkosti balenia s 1, 10 a 100 injekčnými liekovkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom Naplnená injekčná striekačka Počas uchovávania injekčnej striekačky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia. Pred podaním sa musí obsah injekčnej striekačky, pred pretrepaním aj po ňom, opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte. Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať. Pokyny na podanie očkovacej látky obsiahnutej v naplnenej injekčnej striekačke 1. Držte valec injekčnej striekačky v jednej ruke (vyhnite sa držaniu piestu injekčnej striekačky). Odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek. 2. Pripojte ihlu k injekčnej striekačke tak, že otáčajte ihlu v smere hodinových ručičiek do injekčnej striekačky, pokým nepocítite uzamknutie. 3. Odstráňte chránič ihly,čo môže ísť občas trochu ťažšie. 4. Podajte očkovaciu látku. Injekčná liekovka Počas uchovávania injekčnej liekovky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia. Pred podaním sa musí obsah injekčnej liekovky, pred pretrepaním aj po ňom, opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte. Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať. Viacdávková injekčná liekovka Počas uchovávania injekčnej liekovky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia. Pred podaním sa musí obsah injekčnej liekovky, pred pretrepaním aj po ňom, opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte. Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať. Pri použití viacdávkovej injekčnej liekovky sa má každá 0,5 ml dávka odobrať pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky; majú sa dodržať opatrenia na zabránenie kontaminácie obsahu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgicko 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA Naplnená injekčná striekačka 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 Injekčná liekovka

EU/1/07/419/001 EU/1/07/419/002 EU/1/07/419/003 Viacdávková injekčná liekovka EU/1/07/419/010 EU/1/07/419/011 EU/1/07/419/012 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2007. Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2012. 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu. Posledná zmena: 04/06/2019

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

Písomná informácia pre používateľa Cervarix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná) Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete dostávať túto očkovaciu látku, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4. V tejto písomnej informácii sa dozviete: Čo je Cervarix a na čo sa používa Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix Ako sa Cervarix podáva Možné vedľajšie účinky Ako uchovávať Cervarix Obsah balenia a ďalšie informácie 1. Čo je Cervarix a na čo sa používa Cervarix je očkovacia látka určená na ochranu vo veku od 9 rokov pred ochoreniami spôsobenými infekciou ľudským papilomavírusom (HPV). Tieto ochorenia zahŕňajú: rakovinu krčka maternice (zhubný nádor krčka maternice, t. j. spodnej časti tela maternice) a rakovinu anusu (análneho otvoru), predrakovinové lézie krčka maternice, vonkajších pohlavných orgánov, pošvy a anusu (zmeny buniek pohlavných orgánov alebo anusu, pri ktorých existuje riziko, že sa zmenia na zhubný nádor). Typy ľudského papilomavírusu (HPV) obsiahnuté v očkovacej látke (HPV typy 16 a 18) sú zodpovedné za približne 70 % zhubných nádorov krčka maternice, 90 % zhubných nádorov anusu, 70 % predrakovinových lézií vonkajších pohlavných orgánov a pošvy súvisiacich s HPV a 78 % predrakovinových lézií anusu súvisiacich s HPV. Iné HPV typy môžu tiež spôsobiť zhubné nádory v anogenitálnej oblasti. Cervarix nechráni pred všetkými HPV typmi. Keď sú žena alebo muž očkovaní Cervarixom, imunitný systém (prirodzený obranný systém tela) si vytvorí protilátky proti HPV typu 16 a 18. Cervarix nie je infekčný, a preto nemôže spôsobiť ochorenia súvisiace s HPV. Cervarix sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV, ktoré sú v čase očkovania už prítomné. Cervarix sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami. 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix Cervarix sa nesmie podať: ak ste alergický na niektoré z liečiv alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto očkovacej látky (uvedených v časti 6). Znaky alergickej reakcie môžu zahŕňať svrbivú kožnú vyrážku, namáhavé dýchanie a opuch tváre alebo jazyka. Upozornenia a opatrenia Predtým, ako vám bude podaný Cervarix, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak máte problémy s krvácaním alebo sa vám ľahko robia modriny. ak máte nejaké ochorenie, ktoré znižuje vašu odolnosť voči infekcii ako je infekcia HIV. ak máte závažnú infekciu s vysokou teplotou. Môže byť potrebné odložiť očkovanie až do uzdravenia. Slabá infekcia, ako napríklad nádcha, by nemala byť problémom, ale najskôr sa porozprávajte s lekárom. Po vpichnutí ihly, alebo dokonca aj pred jej vpichnutím, môže dôjsť k omdletiu (väčšinou u dospievajúcich). Preto povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti pri injekcii omdleli. Tak ako je tomu pri všetkých očkovacích látkach, Cervarix nemusí úplne ochrániť všetkých ľudí, ktorí sú očkovaní. Cervarix nechráni ľudí pred ochoreniami spôsobenými infekciou HPV typu 16 alebo 18, ak sú v čase očkovania už nakazení ľudským papilomavírusom typu 16 alebo 18. Aj keď vás očkovanie môže ochrániť pred rakovinou krčka maternice, nenahrádza pravidelné skríningové vyšetrenie krčka maternice. Naďalej sa

musíte riadiť odporúčaním vášho lekára týkajúcim sa steru z krčka maternice/Pap testu (test na zistenie zmien v bunkách krčka maternice spôsobených infekciou HPV) a preventívnych a ochranných opatrení. Keďže Cervarix nechráni pred všetkými typmi ľudského papilomavírusu, musí sa pokračovať v používaní vhodných opatrení proti nakazeniu sa HPV a pohlavne prenosnými ochoreniami. Cervarix nechráni pred inými ochoreniami, ktoré nie sú spôsobené ľudským papilomavírusom. Iné lieky a Cervarix Cervarix sa môže podať s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky obsahujúcej diftériu (d), tetanus (T) a pertussis [acelulárna zložka] (pa) spolu s inaktivovaným vírusom poliomyelitídy (IPV) alebo bez neho, (dTpa, dTpa-IPV očkovacie látky), s kombinovanou očkovacou látkou proti hepatitíde A a hepatitíde B (Twinrix) alebo s očkovacou látkou proti hepatitíde B (Engerix B), alebo s očkovacou látkou proti meningokokom séroskupín A, C, W-135 a Y, konjugovaných na tetanový toxoid (MenACWY-TT), do odlišného miesta vpichu (do inej časti tela, napr. do druhého ramena) počas rovnakej návštevy. Cervarix nemusí mať optimálny účinok, ak sa použije spolu s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém. V klinických štúdiách perorálna antikoncepcia (napr. antikoncepčná tableta) neznížila ochranu dosiahnutú očkovaním Cervarixom. Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, alebo ste v poslednom čase dostali akúkoľvek inú očkovaciu látku, povedzte to svojmu lekárovi. Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť Ak ste tehotná, ak otehotniete počas očkovacej schémy alebo ak sa pokúšate otehotnieť, odporúča sa odložiť alebo prerušiť očkovanie až do ukončenia tehotenstva. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaná táto očkovacia látka. Vedenie vozidiel a obsluha strojov Je nepravdepodobné, že by Cervarix ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ale ak sa necítite dobre, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje. Cervarix obsahuje chlorid sodný Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. 3. Ako sa Cervarix podáva Ako sa očkovacia látka podáva Lekár alebo zdravotná sestra vám podá Cervarix ako injekciu do svalu hornej časti ramena. Koľko dávok sa podáva Cervarix je určený na použitie vo veku od 9 a viac rokov. Celkový počet injekcií bude závisieť od vášho veku v čase prvej injekcie. Ak máte vek medzi 9 a 14 rokmi dostanete 2 injekcie: Prvá injekcia: vo zvolenom termíne Druhá injekcia: podá sa 5 mesiacov po prvej injekcii a najneskôr do 13. mesiaca po prvej injekcii Ak máte 15 alebo viac rokov dostanete 3 injekcie: Prvá injekcia: vo zvolenom termíne Druhá injekcia: 1 mesiac po prvej injekcii Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii V prípade potreby môže byť očkovacia schéma flexibilnejšia. Ak chcete viac informácií, porozprávajte sa, prosím, so svojím lekárom. Po podaní prvej dávky Cervarixu sa odporúča, aby sa Cervarix (a nie iná očkovacia látka proti HPV) podával v celej očkovacej schéme. Cervarix sa neodporúča používať vo veku nižšom ako 9 rokov. Očkovacia látka sa nikdy nesmie podať do žily. Ak vynecháte dávku Je dôležité, aby ste dodržali pokyny vášho lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa následných návštev. Ak zabudnete prísť na ďalšiu návštevu vášho lekára v naplánovanom čase, poraďte sa so svojím lekárom o ďalšom postupe. Ak nedokončíte celú očkovaciu schému (dve alebo tri injekcie v závislosti od vášho veku v čase očkovania), nemusí sa u vás vytvoriť najlepšia odpoveď na očkovanie a ochrana dosiahnutá očkovaním. 4. Možné vedľajšie účinky Tak ako všetky lieky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií s Cervarixom boli nasledovné: Veľmi časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 na 10 dávok očkovacej látky): bolesť alebo nepohodlie v mieste vpichu začervenanie alebo opuch v mieste vpichu bolesť hlavy bolestivé svaly, citlivosť alebo slabosť svalov (ktorá nie je spôsobená cvičením) unavenosť Časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 10, ale u

viac ako 1 na 100 dávok očkovacej látky): žalúdočno-črevné príznaky zahŕňajúce nevoľnosť, vracanie, hnačku a bolesť brucha svrbivá, červená kožná vyrážka, žihľavka (urtikária) bolesť kĺbov horúčka (≥38 °C) Menej časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 100, ale u viac ako 1 na 1 000 dávok očkovacej látky): infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla alebo priedušnice) závrat iné reakcie v mieste vpichu ako sú tvrdá zdurenina, trpnutie alebo znížená citlivosť. Vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili počas používania Cervarixu zahŕňajú: alergické reakcie. Tieto možno rozpoznať ako: svrbivú vyrážku na rukách a nohách, opuch očí a tváre, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, náhly pokles krvného tlaku a stratu vedomia. Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytnú predtým, ako opustíte ordináciu lekára. Avšak, ak vaše dieťa bude mať akýkoľvek z týchto príznakov, musíte okamžite kontaktovať lekára. opuchnuté žľazy v krku, podpazuší alebo slabinách strata vedomia niekedy sprevádzaná trasením alebo stuhnutosťou. Hlásenie vedľajších účinkov Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku. 5. Ako uchovávať Cervarix Túto očkovaciu látku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí. Nepoužívajte túto očkovaciu látku po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. 6. Obsah balenia a ďalšie informácie Čo Cervarix obsahuje - Liečivá sú: L1 proteín2,3,4 ľudského papilomavírusu1 typu 16 20 mikrogramov L1 proteín2,3,4 ľudského papilomavírusu1 typu 18 20 mikrogramov 1ľudský papilomavírus = HPV 2s adjuvantom AS04 obsahujúcim: 3-O-desacyl-4’- monofosforyl-lipid A (MPL)3 50 mikrogramov 3adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)3) celkovo 0,5 miligramu Al3+ 4L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z hmyzu Trichoplusia ni. - Ďalšie zložky sú chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (NaH2PO4.2 H2O) a voda na injekcie. Ako vyzerá Cervarix a obsah balenia Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke. Cervarix je biela zakalená suspenzia. Cervarix je dostupný v naplnených injekčných striekačkách (0,5 ml) s ihlami alebo bez ihiel v baleniach s 1 a 10 ks. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgicko Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: Belgique/België/Belgien GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Tél/Tel: + 32 10 85 52 00 Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: +370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел. + 359 2 953 10 34 Luxembourg/Luxemburg GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Tél/Tel: + 32 10 85 52 00 Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 2 22 00 11 11 cz.info@gsk.com Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36-1-2255300 Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com Malta GlaxoSmithKline (Malta) Ltd Tel: + 356 21 238131 Deutschland GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Tel: + 49 (0)89 360448701 produkt.info@gsk.com Nederland GlaxoSmithKline BV Tel: + 31 (0)30 69 38 100 nlinfo@gsk.com Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: +372 667 6900 estonia@gsk.com Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00 Ελλάδα GlaxoSmithKline A.E.B.E 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: + 34 902 202

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 Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel.: + 385 (0)1 6051999 Portugal GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 412 95 00 FI.PT@gsk.com România GlaxoSmithKline (GSK) SRL Tel: +40 (0)21 3028 208 Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Tel: + 353 (0)1 495 5000 Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0) 1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000 Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o. Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11 recepcia.sk@gsk.com Italia GlaxoSmithKline S.p.A. Tel: + 39 (0)45 9218 111 Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com United Kingdom GlaxoSmithKline UK Tel: +44 (0)800 221 441 customercontactuk@gsk.com Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v Ďalšie zdroje informácií Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov: Cervarix sa má podať ihneď po vybratí z chladničky. Preukázala sa však stabilita očkovacej látky, keď sa uchovávala mimo chladničky počas najviac 3 dní pri teplotách v rozmedzí 8 °C a 25 °C alebo počas najviac 1 dňa pri teplotách v rozmedzí 25 °C a 37 °C. Ak sa očkovacia látka nepoužije na konci tejto doby, má sa zlikvidovať. Počas uchovávania injekčnej striekačky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia. Pred podaním sa musí obsah injekčnej striekačky, pred pretrepaním aj po ňom, vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte. Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať. Pokyny na podanie očkovacej látky obsiahnutej v naplnenej injekčnej striekačke 1.Držte valec injekčnej striekačky v jednej ruke (vyhnite sa držaniu piestu injekčnej striekačky). Odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek. 2. Pripojte ihlu k injekčnej striekačke tak, že otáčajte ihlu v smere hodinových ručičiek do injekčnej striekačky, pokým nepocítite uzamknutie. 3. Odstráňte chránič ihly, čo môže ísť občas trochu ťažšie. 4. Podajte očkovaciu látku. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Posledná zmena: 04/06/2019