

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cervarix suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s adjuvansom)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadržava:

humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV

² s adjuvansom AS04, koji sadržava:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) ³	50 mikrograma
---	---------------

³ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mg Al³⁺

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih virusima sličnih čestica proizveden tehnologijom rekombinantne DNA sustavom ekspresije bakulovirusa koji koristi Hi-5 Rix4446 stanice dobivene iz vrste *Trichoplusia ni*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Mutna bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cervarix je cjepivo za primjenu u dobi od 9 godina za prevenciju premalignih anogenitalnih lezija (cervikalnih, vulvarnih, vaginalnih i analnih) te karcinoma cerviksa i anusa uzročno povezanih s određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV). Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za važne informacije o podacima koji podržavaju ovu indikaciju.

Cervarix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored cijepljenja ovisi o dobi primatelja.

Dob u trenutku prve injekcije	Imunizacija i raspored
9 do uključivo 14 godina*	Dvije doze od 0,5 ml. Druga se doza primjenjuje između 5 i 13 mjeseci nakon prve doze
15 ili više godina	Tri doze od 0,5 ml po rasporedu: 0, 1, 6 mjeseci**

*Ako se druga doza cjepiva primijeni prije 5. mjeseca nakon prve doze, uvijek se mora primijeniti i treća doza.

**Ako je potrebna fleksibilnost u rasporedu cijepljenja, druga se doza može primijeniti između 1 i 2,5 mjeseci nakon prve doze, a treća doza između 5 i 12 mjeseci nakon prve doze.

Potreba za dozom docjepljivanja nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Cervarix dovrše ciklus cijepljenja cjepivom Cervarix (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od < 9 godina)

Nije preporučljiva primjena cjepiva Cervarix u djece mlađe od 9 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i imunogenosti u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Cervarix se primjenjuje intramuskularnom injekcijom u deltoidno područje (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

Cjepivo se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Cervarix (vidjeti dio 4.4).

Ako Cervarix treba primijeniti istodobno s nekim drugim injekcijskim cjepivom, ta cjepiva uvijek treba injicirati na različitim mjestima (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod ostalih cjepiva za injiciranje, medicinski nadzor i odgovarajuće liječenje moraju biti odmah dostupni za slučaj rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Do sinkope (nesvjestice) može doći nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja posebno u adolescenata kao psihogeni odgovor na injekciju s iglom. To može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazne smetnje vida, parestezija i toničko-kloničke kretnje udova tijekom oporavka. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestica.

Primjenu cjepiva Cervarix potrebno je odgoditi u osoba koje imaju tešku akutnu febrilnu bolest. Međutim, prisutnost manje infekcije, poput prehlade, nije kontraindikacija za imunizaciju.

Cjepivo se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Cervarix.

Kao i druga cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, Cervarix treba primijeniti uz oprez u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi jer u tih osoba može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Cervarix samo štiti od bolesti uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18 i do određene mjere protiv bolesti uzrokovanih drugim onkogenim HPV tipovima (vidjeti dio 5.1). Zbog toga je nužno nastaviti s provođenjem mjera opreza od spolno prenosivih bolesti.

Cjepivo je namijenjeno samo za profilaktičku primjenu i nema utjecaja na aktivne HPV infekcije ili utvrđenu kliničku bolest. Cjepivo nije pokazalo terapijski učinak. Cjepivo stoga nije indicirano za liječenje karcinoma cerviksa ili cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). Također nije indiciran za prevenciju progresije drugih lezija jasno povezanih s HPV-om ili postojećih HPV infekcija sa 16 i 18 tipovima HPV-a ili ostalima (vidjeti dio 5.1 „Djelotvornost u žena sa dokazanom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom prilikom ulaska u ispitivanje.“).

Cijepljenje nije zamjena rutinskom pregledu cerviksa. S obzirom da ni jedno cjepivo nije 100% učinkovito i Cervarix ne štiti od svakog HPV tipa, niti djeluje kod već postojećih HPV infekcija, rutinska pretraga cerviksa ostaje i dalje iznimno važna te je nužno slijediti preporuke liječnika.

Trajanje zaštite nije u potpunosti definirano. Vremenski okvir kao ni potreba za dozom(dozama) docjepljivanja nisu utvrđeni.

Izuzev za asimptomatske osobe zaražene humanim virusom imunodeficijencije (HIV) za koje su dostupni ograničeni podaci o imunogenosti (vidjeti dio 5.1), nema podataka o primjeni cjepiva Cervarix u osoba s oštećenim imunološkim odgovorom kao što su bolesnice koje se liječe immunosupresivnim lijekovima. Kao i kod drugih cjepiva, u tih osoba možda se neće postići odgovarajući imunološki odgovor.

Nema podataka o sigurnosti primjene, imunogenosti niti djelotvornosti koji bi podržali zamjenjivost cjepiva Cervarix s drugim HPV cjepivima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Osobe koje su u posljednja 3 mjeseca prije cijepljenja prvom dozom cjepiva primale imunoglobuline ili krvne derivata bile su isključene iz svih kliničkih ispitivanja.

Primjena s drugim cjepivima

Cervarix se može primijeniti istodobno uz kombinirano cjepivo za docjepljivanje protiv difterije (d), tetanusa (T), pertusisa [acelularnog] (pa), sa ili bez inaktiviranog poliomijelitisa (IPV), (cjepiva dTpa, dTpa-IPV), bez klinički značajne interferencije u imunološkom odgovoru na komponente bilo kojeg od pojedinih cjepiva. Sekvencijsko cijepljenje cjepivom Cervarix mjesec dana nakon cijepljenja kombiniranim cjepivom dTpa-IPV pokazuje trend pojave nižih geometrijskih srednjih titara (GMT) anti-HPV-16 i anti-HPV-18 antitijela, nego nakon cijepljenja samim cjepivom Cervarix. Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Cervarix može biti primijenjen istodobno s kombiniranim hepatitis A (inaktiviranim) i hepatitis B (rDNA) cjepivom (Twinrix) ili s hepatitis B (rDNA) cjepivom (Engerix B). Istodobna primjena cjepiva Cervarix s cjepivom Twinrix nije pokazala klinički relevantnu interferenciju u imunološkom odgovoru antitijela na HPV i hepatitis A antigene. Anti-HBs

geometrijska sredina koncentracija antitijela je bila značajno niža kod istodobne primjene, ali klinički značaj ove opservacije nije poznat jer stopa seroprotekcije ostaje nepromijenjena. Udio ispitanika koji su dosegli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml je 98,3% kod istodobne primjene i 100% za Twinrix samostalno. Slični rezultati su primijećeni kod istodobne primjene cjepiva Cervarix i Engerix B, gdje je udio ispitanika koji su dosegli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml 97,9% u usporedbi sa 100% za Engerix B primijenjen samostalno.

Ako se Cervarix primjenjuje istodobno uz neka druga injicirajuća cjepiva, svako od pojedinačnih cjepiva je uvijek potrebno aplicirati na različita ubodna mjesta.

Primjena s hormonskom kontracepcijom

U kliničkim ispitivanjima, otprilike 60% žena koje su primile Cervarix koristilo je hormonske kontraceptive. Nema dokaza koji bi ukazivali da primjena hormonskih kontraceptiva utječe na djelotvornost cjepiva Cervarix.

Primjena sa sistemskim imunosupresivima

Vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja cjepiva u trudnica. Podaci o trudnicama, prikupljeni iz registara trudnoće, epidemioloških ispitivanja i nenamjerne izloženosti tijekom kliničkih ispitivanja, nedostatni su da bi se moglo zaključiti utječe li cijepljenje cjepivom Cervarix ili ne na rizik od neželjenih ishoda trudnoće uključujući spontani pobačaj.

Ipak, tijekom kliničkog razvojnog programa, zabilježeno je ukupno 10 476 trudnoća, među kojima je bilo 5387 žena koje su primile Cervarix. Općenito se može reći da su udjeli trudnica sa specifičnim ishodima trudnoće (npr. normalno dojenje, dojenje s oštećenjima uključujući kongenitalne anomalije, preuranjeni porod i spontani pobačaj) bili slični između liječenih skupina.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne niti posredne štetne učinke na plodnost, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod i poslijeporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavati primjenu cjepiva Cervarix tijekom trudnoće. Trudnicama ili ženama koje pokušavaju zatrudnjeti preporučuje se odgoditi ili prekinuti cijepljenje do završetka trudnoće.

Dojenje

Učinak primjene cjepiva Cervarix na dojenčad prilikom cijepljenja njihovih majki nije bio ocijenjen u kliničkim ispitivanjima.

Cervarix se smije primijeniti tijekom dojenja samo ukoliko moguća prednost nakon cijepljenja nadilazi moguće rizike.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 'Nuspojave' mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala djevojčice i žene u dobi od 10 do 72 godine (od kojih je 79,2% u vrijeme uključivanja bilo u dobi 10-25 godina), Cervarix je primijenjen u 16 142 djevojčice i žene, dok je 13 811 djevojčica i žena primilo kontrolno cjepivo. Pojava ozbiljnih štetnih događaja praćena je u tih ispitanica tijekom čitavog ispitivanja. U prethodno definiranoj podskupini ispitanica (Cervarix = 8130 naspram kontrola = 5786) nuspojave su praćene tijekom 30 dana nakon svake injekcije. U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala osobe muškog spola u dobi od 10 do 18 godina, Cervarix je primilo 2617 osoba muškog spola, u kojih se zatim provodilo aktivno praćenje sigurnosti.

Najčešća zabilježena nuspojava nakon primjene cjepiva bila je bol na mjestu injiciranja, koja se pojavila nakon 78% svih doza. Većina ovih reakcija je bila blaga do umjerena po težini i kratkotrajna.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s cijepljenjem navedene su prema učestalosti pojavljivanja.

Učestalost pojavljivanja navodi se kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
Poremećaji probavnog sustava	često	gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje, proljev i bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	svrbež/pruritus, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol, crvenilo, oticanje; umor
	često	vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	manje često	druge reakcije na mjestu injiciranja, poput otvrdnuća i lokalne parestezije
Iskustvo nakon stavljanja cjepiva u promet		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato*	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato*	alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije), angioedem

Poremećaji živčanog sustava	nepoznato*	sinkopa ili vazovagalni odgovor na injekciju, ponekad popraćen toničko-kloničkim pokretima (vidjeti dio 4.4)
-----------------------------	------------	--

*Budući da su te nuspojave prijavljene spontano, nije moguće sa sigurnošću utvrditi njihovu učestalost

U kliničkim ispitivanjima u osoba s prijašnjom ili postojećom HPV infekcijom zabilježen je sličan profil nuspojava kao u osoba negativnih na DNA onkogenih HPV tipova ili seronegativnih na protutijela protiv HPV-16 i HPV-18.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv papilomavirusa, ATK oznaka: J07BM02

Mehanizam djelovanja

Cervarix je adjuvantno neinfektivno rekombinantno cjepivo pripremljeno od visokopročišćenih virusu sličnih čestica proteina L1, koji je glavni sastojak kapside onkogenih HPV tipova 16 i 18. Budući da virusu slične čestice ne sadržavaju virusnu DNA, one ne mogu inficirati stanicu, razmnožavati se niti uzrokovati bolest. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da je djelotvornost cjepiva s L1 česticama u velikoj mjeri posljedica razvoja humoralnog imunološkog odgovora.

Procijenjeno je da su HPV-16 i HPV-18 odgovorni za otprilike 70% slučajeva karcinoma cerviksa, 90% slučajeva karcinoma anusa, 70% vulvarnih i vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja povezanih s HPV-om te 78% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3) povezanih s HPV-om.

Ostali onkogeni tipovi HPV-a mogu također uzrokovati anogenitalne karcinome (približno 30%). HPV 45, -31 i -33 su 3 najčešća HPV tipa za koje ne postoji cjepivo, a koji su identificirani u karcinomu pločastog epitela cerviksa (12,1%) i adenokarcinomu (8,5%).

Naziv „premaligne anogenitalne lezije“ korišten u dijelu 4.1 odgovara nazivu cervikalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (CIN 2/3), vulvarna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (VIN2/3), vaginalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (VaIN2/3) i analna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3).

Klinička ispitivanja

Klinička djelotvornost u žena u dobi od 15 do 25 godina

Djelotvornost cjepiva Cervarix je procjenjivana u dva kontrolirana, dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja faze II i III, u koja je ukupno uključeno 19 778 žena u dobi od 15 do 25 godina.

U ispitivanje faze II (ispitivanje 001/007) uključene su samo žene koje su:

- imale negativan test na DNA onkogenih HPV tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68
- bile seronegativne na HPV-16 i HPV-18 i
- imale normalan citološki nalaz.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je slučajna infekcija virusima HPV-16 i/ili HPV-18. Kao dodatna mjera ishoda djelotvornosti procjenjivana je perzistentna infekcija tijekom 12 mjeseci.

U ispitivanje faze III (ispitivanje 008) uključene su žene bez prethodnog probira na prisutnost HPV infekcije, odnosno uključene su bez obzira na početni citološki nalaz i bez obzira na HPV serološki i DNA status.

Primarna mjera djelotvornosti bio je nalaz CIN2+ povezan s HPV-16 i/ili HPV-18 (HPV-16/18). Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) stupnja 2 i 3 (CIN 2/3) i cervikalni adenokarcinom in situ (AIS) su u kliničkim ispitivanjima korišteni kao surogat markera za karcinom cerviksa. Sekundarni ishodi uključivali su 6- i 12-mjesečne perzistentne infekcije.

Perzistentna infekcija koja je trajala bar 6 mjeseci također se pokazala kao relevantan klinički surogat markera za karcinom cerviksa u žena u dobi od 15 do 25 godina.

Djelotvornost profilakse protiv infekcije HPV-16/18 u populaciji bez prethodne infekcije onkogenim tipovima HPV-a

U ispitivanju 001, žene su cijepljene (N=1113) i pratila se djelotvornost do 27. mjeseca. Podskupina žena (N=776) cijepljena u ispitivanju 001 praćena je u ispitivanju 007 do 6,4 godine (približno 77 mjeseci) nakon prve doze (prosječni period praćenja 5,9 godina). U ispitivanju 001 zabilježeno je pet slučajeva perzistentne 12- mjesečne infekcije s HPV-16/18 (4 slučaja HPV-16, 1 slučaj HPV-18) u kontrolnoj skupini i jedan slučaj HPV-16 infekcije u cijepljenoj skupini. U ispitivanju 007 djelotvornost cjepiva Cervarix protiv 12-mjesečne perzistentne infekcije HPV-16/18 iznosila je 100% (95% CI: 80,5; 100). Zabilježeno je šesnaest slučajeva perzistentne HPV-16 infekcije i pet slučajeva perzistentne HPV-18 infekcije, a svi su se javili u kontrolnoj skupini.

U ispitivanju HPV-023, praćene su osobe iz ispitivanja 001/007 iz kohorte iz Brazila (N=437) kroz prosječno 8,9 godina (standardna devijacija 0,4 godine) od primitka prve doze. Po završetku ispitivanja nije bilo zabilježenih slučajeva infekcije ili histopatoloških lezija povezanih s HPV-16 ili HPV-18 u skupini koja je primala cjepivo u HPV-023 ispitivanju. U placebo skupini bila su 4 slučaja 6-mjesečne perzistentne infekcije i 1 slučaj 12-mjesečne perzistentne infekcije. Ispitivanje nije imalo snagu dokaza za pokazati razliku između skupine s cjepivom i one s placebom u tim ishodima.

Djelotvornost profilakse protiv HPV-16/18 u žena bez prethodne infekcije s HPV-16 i/ili HPV-18

U ispitivanju HPV-008 primarne analize djelotvornosti izvedene su prema protokolnoj kohorti (ATP kohorta: uključujući žene koje su primile 3 doze cjepiva i bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na HPV tipove promatrane u ispitivanju). Ova je kohorta uključivala žene sa normalnim ili citološkim nalazom niskog stupnja na početku ispitivanja, a isključila samo žene s citološkim nalazom visokog stupnja (0,5% cjelokupne populacije). Brojanje slučajeva za ATP kohortu počelo je na prvi dan, nakon treće doze cjepiva.

Ukupno 74% svih žena uključenih u studiju nije bilo izloženo HPV tipovima 16 i 18 (DNA negativne i seronegativne prilikom ulaska u ispitivanje).

Dvije su analize napravljene u HPV-008 ispitivanju: u ATP kohorti učinjena je događajem potaknuta analiza jedanput u najmanje 36 CIN2+ slučajeva vezanih uz HPV-16/18 te analiza na kraju ispitivanja.

Djelotvornost cjepiva prema primarnom ishodu CIN 2+ prikazana je u Tablici 1. U dodatnoj analizi, djelotvornost cjepiva Cervarix je bila evaluirana prema HPV 16/18 povezanim CIN 3+.

Tablica 1: Djelotvornost cjepiva na cervikalne lezije visokog stupnja povezane sa HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 ishod	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrola (N = 7305)	% Djelotvornosti (95%-tni CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na relevantne HPV tipove (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ uključujući 4 slučaja CIN2+ i 2 slučaja CIN3+ u kojemu je drugi onkogeni HPV tip identificiran u leziji, zajedno sa HPV-16 ili HPV-18. Ovi slučajevi su isključeni u HPV tipu analize (vidjeti ispod Tablice).
⁽³⁾ prosječni period praćenja od 40 mjeseci nakon 3. doze

Temeljeno na događajem potaknutoj analizi, djelotvornost je bila 92,9% (96,1%-tni CI: 79,9;98,3) na CIN2+, odnosno 80% (96,1%-tni CI: 0,3; 98,1) na CIN3+. Dodatno, statistički značajna djelotvornost cjepiva za CIN2+ povezana sa HPV-16 i HPV-18 je individualno dokazana.

Dodatno proučavanje slučajeva sa više prisutnih HPV tipova uzimalo je u obzir HPV tipove detektirane pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) u barem jednom od dva citološka uzorka, kao dodatak tipovima detektiranim u lezijama da bi razlikovali HPV tipove koji su najvjerojatnije odgovorni za lezije (prema tipu HPV-a). Ova post-hoc analiza je isključivala slučajeve (u cijepljenoj i kontrolnoj grupi) za koje se nije smatralo da su uzročno povezani sa HPV-16 ili HPV-18 infekcijama zadobivenim tijekom ispitivanja.

Temeljeno na HPV tip post-hoc analizi, bio je 1 CIN2+ slučaj u cijepljenoj grupi nasuprot 92 slučajeva u kontrolnoj grupi (djelotvornost 98,9% (95% CI: 93,8; 100)) i bez CIN3+ slučajeva u cijepljenoj grupi naprema 22 slučajeva u kontrolnoj grupi (djelotvornost 100% (95% CI: 81,8; 100)) u analizi na kraju ispitivanja.

U događajem potaknutoj analizi, djelotvornost cjepiva protiv CIN1 povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 94,1% (96,1% CI: 83,4; 98,5). Djelotvornost cjepiva protiv CIN1+ povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 91,7% (96,1%-tni CI: 82,4;96,7). U analizi na kraju ispitivanja, djelotvornost cjepiva na CIN1 povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

U analizi po završetku studije, u ATP kohorti bila su 2 slučaja VIN2+ ili VaIN2+ u grupi cijepljenih i 7 slučajeva u kontrolnoj grupi povezanih s HPV-16 ili HPV-18. Studija nije imala snagu pokazati razliku između grupe cijepljenih i kontrolne grupe za ove ishode.

Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda (6-mjesečna i 12-mjesečna perzistentna infekcija) povezana sa HPV-16/18, uočena u ATP kohorti na kraju ispitivanja, prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2: Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda povezanih s HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 ishod	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrola (N = 7305)	% Djelotvornosti (95%- CI)
	n/N	n/N	
6-mjesečna perzistentna infekcija	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
12-mjesečna perzistentna infekcija	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na relevantne HPV tipove (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 40 mjeseci nakon 3. doze

Rezultati djelotvornosti u događajem potaknutoj analizi bili su 94,3% (96,1% CI: 91,5; 96,3) kod 6-mjesečne perzistentne infekcije, odnosno 91,4% (96,1% CI: 89,4 ; 95,4) kod 12-mjesečne perzistentne infekcije.

Djelotvornost protiv HPV-16/18 u žena sa dokazanom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom kod ulaska u ispitivanje

Nema dokaza za zaštitu od bolesti uzrokovane HPV tipovima na koje su ispitanice bile HPV DNA pozitivne kod ulaska u ispitivanje. Međutim, osobe koje su prije cijepjenja već bile inficirane (HPV DNA pozitivne) s jednim od HPV tipova protiv kojih je cjepivo namijenjeno, bile su zaštićene od kliničkih bolesti uzrokovanih ostalim HPV tipovima protiv kojih je cjepivo namijenjeno.

Djelotvornost protiv HPV tipova 16 i 18 u žena sa ili bez prethodne infekcije ili bolesti

Cjelokupno procijepljena kohorta (TVC) uključivala je sve ispitanike koji su primili bar jednu dozu cjepiva, neovisno o njihovom HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja. Ova kohorta uključivala je žene sa prisutnom ili preboljenom HPV infekcijom. Brojanje slučajeva za TVC je počelo prvog dana nakon prve primljene doze.

Procjene djelotvornosti su niže u TVC jer ova kohorta uključuje žene s od prije postojećim infekcijama/lezijama na koje se ne očekuje da će Cervarix djelovati.

TVC se može aproksimirati na opću populaciju žena od 15 do 25 godina.

Djelotvornost cjepiva protiv cervikalnih lezija visokog stupnja, povezanih sa HPV-16/18, a koje su uočene u TVC na kraju ispitivanja, prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva protiv cervikalnih lezija visokog stupnja povezanih sa HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 ishod	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrola (N = 8708)	% Djelotvornosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja. Ova kohorta uključuje žene sa prethodnim infekcijama/lezijama.
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseca nakon 1. doze

Djelotvornost cjepiva na virološke ishode (6-mjesečne i 12-mjesečne perzistentne infekcije) povezane sa HPV-16/18 uočene u TVC na kraju ispitivanja prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda povezanih s HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 ishod	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% Djelotvornosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6-mjesečna perzistentna infekcija	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12-mjesečna perzistentna infekcija	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o početnom HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu.
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseca nakon 1. doze

Sveukupni utjecaj cjepiva na opterećenje cervikalnom bolesti uzrokovanom HPV-om

U ispitivanju HPV-008, incidencija cervikalnih lezija visokog stupnja je uspoređena između placeba i cijepljene grupe neovisno o tipu HPV DNA u leziji. U TVC i TVC-neizloženi kohortama, djelotvornost cjepiva je pokazana na cervikalnim lezijama visokog stupnja na kraju ispitivanja (Tablica 5).

„TVC-neizloženi“ je podskup TVC-a koji uključuje žene sa normalnom citologijom, koje su na početku ispitivanja bile HPV DNA negativne na 14 onkogenih tipova HPV-a i seronegativne na HPV-16 i HPV-18.

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva na cervikalne lezije visokog stupnja neovisno o HPV DNA tipu u leziji

	Analiza na kraju ispitivanja ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrola		% Djelotvornosti (95% CI)
	N	Slučajevi	N	Slučajevi	
CIN2+					
TVC-neizloženi ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-neizloženi ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = broj ispitanika uključenih u svaku skupinu					
⁽¹⁾ TVC neizloženi: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) koji imaju normalnu citologiju, gdje je HPV DNA negativan za 14 onkogenih HPV tipova i seronegativan za HPV-16 i HPV-18 na početku ispitivanja.					
⁽²⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja.					
⁽³⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseci nakon 1. doze					

U analizi na kraju ispitivanja, Cervarix je smanjio konačne procedure cervikalne terapije (uključuje postupak elektrokirurške ekscizije [LEEP], konizaciju hladnim nožem kao i laserske procedure) za 70,2% (95%CI: 57,8;79,3) u TVC „naïve“ i za 33,2% (95%CI: 20,8;43,7) u TVC.

Križna zaštitna djelotvornost

Križna zaštitna djelotvornost cjepiva Cervarix protiv histopatoloških i viroloških ishoda (perzistentna infekcija) procijenjena je u ispitivanju HPV-008 za 12 onkogenih tipova HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu. Ispitivanje nije imalo dovoljnu snagu da bi se procijenila djelotvornost protiv bolesti uzrokovane individualnim HPV tipovima. Analiza za primarni ishod ometana je višestrukim dodatnim infekcijama u CIN2+ lezijama. Za razliku od histopatoloških ishoda, virološki ishodi manje su ometani višekratnim infekcijama.

HPV-31, 33 i 45 pokazali su dosljednu križnu zaštitu za 6-mjesečne perzistentne infekcije i CIN2+ ishode u svim kohortama ispitivanja.

Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja protiv 6-mjesečne perzistentne infekcije i CIN 2+ povezanog s pojedinačnim onkogenim HPV tipovima koji nisu sadržani u cjepivu, prikazana je u Tablici 6 (ATP kohorta).

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva na onkogene tipove HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu

ATP ⁽¹⁾						
HPV tip	6-mjesečna perzistentna infekcija			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16 povezani tipovi (A9 vrste)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0; 7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 povezani tipovi (A7 vrste)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Ostali tipovi						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= broj slučajeva						
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne u nultom mjesecu i 6. mjesecu na relevantne tipove HPV-a.						
Izračunate su granice intervala pouzdanosti oko djelotvornosti cjepiva. Kada je uključena nulta vrijednost, odnosno kada je donja granica CI <0, djelotvornost se ne smatra statistički značajnom.						
Djelotvornost protiv CIN3 prikazana je samo za HPV-31 i nema dokaza o zaštiti protiv AIS za bilo koji od HPV tipova.						

Klinička djelotvornost u žena u dobi od 26 godina i više

Djelotvornost cjepiva Cervarix procijenjena je u dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (HPV-015), koje je uključilo ukupno 5778 žena u dobi od 26 do 72 godine (medijan: 37,0 godina). Ispitivanje je provedeno u Sjevernoj Americi, Latinskoj Americi, Aziji, Pacifiku i Europi. Završna analiza napravljena je na kraju ispitivanja, 7 godina nakon prvog cijepljenja.

Primarna mjera ishoda bila je kombinacija virološkog i histopatološkog ishoda: 6-mjesečna perzistentna infekcija povezana s HPV-16/18 i/ili CIN1+. Primarne analize djelotvornosti provedene su u ATP kohorti za djelotvornost i u TVC koja je uključivala podskupinu do 15% žena s infekcijom ili bolešću povezanom s HPV-om (što se definiralo kao dva ili više uzastopnih abnormalnih nalaza cervikalnog brisa, abnormalni nalaz kolposkopije, ili biopsija ili liječenje cerviksa nakon abnormalnih nalaza cervikalnog brisa ili kolposkopije) u anamnezi. Uključivanje ove podskupine omogućilo je procjenu djelotvornosti profilakse u populaciji za koju se smatra da odražava stvarnu situaciju, jer su odrasle žene ona dobna skupina u kojoj se općenito ciljano provodi probir na karcinom cerviksa.

Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja sažeto je prikazana u sljedećoj tablici.

Nema dokaza o tome je li prevencija perzistentne infekcije koja traje najmanje 6 mjeseci relevantan surogat markera za prevenciju karcinoma cerviksa u žena u dobi od 26 i više godina.

Tablica 7: Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja u ispitivanju HPV-015

Mjera ishoda	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (96,2% CI)	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI i/ili CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI u ispitanica seropozitivnih samo na početku ispitivanja	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Križna zaštitna djelotvornost						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N = broj ispitanica uključenih u pojedinu skupinu n = broj ispitanica u pojedinoj skupini koji su prijavili najmanje jedan događaj 6M PI = 6-mjesečna perzistentna infekcija CI = interval pouzdanosti ASC-US = atipične stanice neutvrđenog značaja (engl. <i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) (abnormalan citološki nalaz) ⁽¹⁾ 3 doze cjepiva, DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu (osim ako nije posebno navedeno) i DNA negativne u 6. mjesecu za relevantni tip HPV-a (HPV-16 i/ili HPV-18) ⁽²⁾ najmanje jedna doza cjepiva, bez obzira na status HPV DNA i serološki status (osim ako nije posebno navedeno) u nultom mjesecu. Uključuje 15% ispitanica s prethodnom HPV infekcijom/bolešću u anamnezi.</p>						

Djelotvornost protiv \geq ASC-US (abnormalan citološki nalaz) povezanog s onkogenim tipovima virusa koji nisu sadržani u cjepivu iznosila je 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP kohorta).

Djelotvornost protiv CIN1+ neovisno o tipu HPV-a utvrđenom u leziji iznosila je 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nije bilo dokaza zaštite od bolesti uzrokovane HPV-om u ispitanica u dobi od 25 i više godina koje su bile DNA pozitivne i/ili imale abnormalan citološki nalaz pri uključivanju u ispitivanje.

Imunogenost

Imunološki odgovor na Cervarix nakon primarnog cijepljenja

Za HPV cjeviva nije određena minimalna razina protutijela povezanih sa zaštitom od CIN-a stupnja 2 ili 3 ili od perzistentne infekcije cjepnim tipovima HPV-a.

Odgovor protutijela protiv HPV-16 i HPV-18 je mjereno primjenom izravnih ELISA testova specifičnih za pojedini tip (verzija 2, MedImmune metodologija, izmijenjena od strane GSK), koji koreliraju s testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA).

Imunogenost inducirana primjenom tri doze cjeviva Cervarix procijenjena je u 5465 ispitanica ženskog spola u dobi od 9 do 55 godina i više od 800 ispitanika muškog spola u dobi od 10 do 18 godina.

U kliničkim ispitivanjima je u više od 99% početno seronegativnih ispitanica, mjesec dana nakon treće doze cjeviva, došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Cjepivom inducirani geometrijski srednji titar (GMT) IgG protutijela bio je daleko viši od titara u prethodno zaraženih žena u kojih se HPV infekcija povukla (prirodna infekcija). Osobe koje su na početku ispitivanja bile seropozitivne i one koje su bile seronegativne dosegnule su sličnu razinu titara nakon cijepljenja.

Postojanost imunološkog odgovora na Cervarix

U ispitivanju 001/007, u kojem su bile uključene žene stare 15 do 25 godina u vrijeme cijepljenja, procjenjivao se imunološki odgovor protiv HPV-16 i HPV-18 sve do 76 mjeseci nakon primjene prve doze cjeviva. U ispitivanju 023 (podskup ispitivanja 001/007), imunološki odgovor je promatran sljedećih 113 mjeseci. 92 ispitanica iz grupe cijepljenih su imale podatke o imunogenosti u intervalu od 107. do 113. mjeseca nakon prve doze cijepljenja, s medijanom praćenja od 8,9 godina. Od navedenih ispitanica, 100% (95% CI: 96,1:100) ih je ostalo seropozitivno na HPV-16 i HPV-18 u ELISA testu. Cjepivom inducirani GMT-i IgG protutijela protiv HPV-16 i HPV-18 dosegnuli su vrhunac u 7. mjesecu, nakon čega su se smanjivali i u 18. mjesecu dosegli konstantnu razinu. Tijekom razdoblja od 107. do 113. mjeseca, ELISA GMT-i oba tipa (HPV-16 i HPV-18) bili su najmanje 10 puta viši od titara u žena koje su imale prirodnu infekciju HPV, koja se povukla.

U ispitivanju 008, imunogenost do 48. mjeseca slična je odgovoru zabilježenom u ispitivanju 001. Sličan farmakokinetički profil je primijećen sa neutralizirajućim antitijelima.

U drugom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 014), provedenom u žena u dobi od 15 do 55 godina, nakon treće doze cjeviva (u 7. mjesecu) sve su ispitanice imale serokonverziju na oba tipa HPV (HPV 16 i 18). Međutim, GMT-i bili su niži u žena starijih od 25 godina. Četiri stotine i sedamdeset (470) ispitanica (142 u dobi od 15 do 25 godina, 172 u dobi od 26 do 45 godina i 156 u dobi od 46 do 55 godina) koje su dovršile ispitivanje HPV-014 i primile 3 doze cjeviva prema rasporedu praćene su do 10 godina u nastavku ispitivanja pod nazivom HPV-060. Deset godina nakon primjene prve doze, 100% ispitanica u skupini 15-25 godina, 99,2% u skupini 26-45 godina i 96,3% u skupini 46-55 godina i dalje je bilo seropozitivno na HPV-16, dok ih je 99,2%, 93,7% odnosno 83,8% bilo seropozitivno na HPV-18. U svim su dobnim skupinama GMT-i protutijela na HPV-16 i dalje bili najmanje 5 do 32 puta viši, a na HPV-18 najmanje 3 do 14 puta viši od onih postignutih u žena u kojih se povukla prirodna infekcija s oba antigena.

Dokazi o anamnestičkom (imunološkom pamćenju) odgovoru

U ispitivanju 024 (podskup studije 001/007), 65 ispitanica primilo je dodatnu dozu cjeviva Cervarix u srednjem vremenskom razdoblju od 6,8 godina nakon primljene prve doze cjeviva. Anamnestički imunološki odgovor na HPV 16 i 18 (ELISA) uočen je jedan tjedan i jedan mjesec nakon primjene dodatne doze. Razina GMT-a jedan mjesec nakon iste, nadmašila je one razine GMT-a promatrane nakon jednog mjeseca od primarnog cijepljenja sa sve 3 doze.

Posredno zaključivanje o djelotvornosti cjepiva Cervarix u adolescentica, temeljem podataka iz mladih odraslih žena

U udruženoj analizi (HPV-029, -30 i -48), u djevojčica u dobi od 9 godina došlo je od serokonverzije na HPV tip 16 u 99,7%, odnosno na HPV tip 18 u 100% djevojčica nakon treće doze (u mjesecu 7). GMT-i bili su najmanje 1,4 puta viši nego u djevojčica dobi 10-14 godina, odnosno 2,4 puta viši od onih u djevojčica dobi 15-25 godina.

U dva klinička ispitivanja (HPV-012 i -013) provedena u djevojčica u dobi od 10 do 14 godina, u svih je ispitanica nakon treće doze cjepiva (u 7. mjesecu) došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. GMT-i su bili najmanje dvaput viši nego u žena u dobi od 15 do 25 godina.

U kliničkim ispitivanjima (HPV-070 i HPV-048) provedenima u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina koje su primile 2 doze cjepiva (prema rasporedu 0, 6 mjeseci ili 0, 12 mjeseci) te u mladih žena u dobi od 15 do 25 godina koje su Cervarix primile prema uobičajenom rasporedu cijepjenja 0, 1 i 6 mjeseci, u svih je ispitanica mjesec dana nakon druge doze došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Imunološki odgovor nakon 2 doze u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina bio je neinferioran u odnosu na odgovor nakon 3 doze u žena između 15 i 25 godina.

Na temelju ovih podataka o imunogenosti, proizlazi da je Cervarix djelotvoran i u dobnoj skupini od 9 do 14 godina.

Trajanje imunološkog odgovora u žena u dobi od 26 godina i više

U ispitivanju faze III (HPV-015) u žena u dobi od 26 godina i više, u svih je ispitanica došlo do serokonverzije mjesec dana nakon treće doze. U 84. mjesecu, tj. 78 mjeseci nakon dovršetka cijelog ciklusa cijepjenja, 99,3% odnosno 95,9% početno seronegativnih žena ostalo je seropozitivno na anti-HPV-16 odnosno anti-HPV-18 protutijela. Sve početno seropozitivne žene ostale su seropozitivne i na anti-HPV-16 i anti-HPV-18 protutijela. Titri protutijela dosegli su vršnu vrijednost u 7. mjesecu, nakon čega su postupno padali sve do 18. mjeseca te se stabilizirali dosegnuvi plato do 84. mjeseca.

Imunogenost u osoba muškog spola u dobi od 10 do 18 godina

Imunogenost u osoba muškog spola ocjenjivala se u 2 klinička ispitivanja: HPV-011 (N=173) i HPV-040 (N=556). Podaci su pokazali usporedivu imunogenost kod ispitanika muškog i ženskog spola. U ispitivanju HPV-011, u svih je ispitanika došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18, dok su razine GMT-a bile neinferiorne u odnosu na razine opažene u djevojčica i žena u dobi od 15 do 25 godina u ispitivanju HPV-012.

Posredno zaključivanje o kliničkoj djelotvornosti s obzirom na analne lezije i karcinome

Nije provedeno ispitivanje djelotvornosti cjepiva Cervarix s obzirom na premaligne analne lezije. Međutim, ispitivanja provedena u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina (ispitivanje HPV-071) i žena u dobi od 18 do 45 godina (ispitivanje HPV-010) dosljedno su pokazivala jači imunološki odgovor uz Cervarix nego uz usporedno cjepivo za koje su podaci o djelotvornosti uvjerljivi te su pokazali zaštitu protiv premalignih analnih lezija.

Imunogenost u žena zaraženih HIV-om

U ispitivanju HPV-020 provedenom u Južnoj Africi, 22 ispitanice nezaražene HIV-om i 42 ispitanice zaražene HIV-om (WHO klinički stadij 1; ATP kohorta za imunogenost) primile su Cervarix. Sve ispitanice bile su seropozitivne u ELISA testu i za HPV16 i 18, jedan mjesec nakon treće doze (u mjesecu 7) te je seropozitivnost za HPV16 i 18 zadržana sve do mjeseca 12. Činilo se da su GMT-i bili niži u HIV zaraženoj grupi (bez preklapanja 95% interval pouzdanosti). Klinički značaj ovih

zapažanja nije poznat. Funkcionalna protutijela nisu određivana. Nema informacija o zaštiti protiv perzistirajuće infekcije ili prekanceroznih lezija među ženama zaraženim HIV-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, akutne i toksičnosti ponavljanih doza, lokalne podnošljivosti, fertiliteta, embrio-fetalne i postnatalne toksičnosti (sve do kraja razdoblja dojenja).

Serološki podaci ukazuju na prijenos anti-HPV-16 i anti-HPV-18 protutijela putem mlijeka tijekom razdoblja dojenja u štakora. Međutim, nije poznato izlučuju li se cjepivom inducirana protutijela i u majčino mlijeko u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid (NaCl)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
voda za injekcije

Za adjuvanse, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon što je Cervarix izvađen iz hladnjaka, treba se primijeniti što je prije moguće.

Međutim, dokazana je stabilnost pri čuvanju izvan hladnjaka do 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C ili do jedan dan na temperaturi između 25°C i 37°C. Ako se ne upotrijebi do kraja tog razdoblja, cjepivo treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo tip I) za 1 dozu sa čepom (butilna guma).

Pakiranja od 1, 10 i 100 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom čuvanja bočice može se pojaviti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. To ne predstavlja znak kvarenja.

Sadržaj bočice treba i prije i nakon protresanja vizualno ispitati na eventualno prisustvo stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda cjepiva prije primjene. U slučaju uočavanja takvih pojava, odbacite cjepivo.

Cjepivo treba dobro protresti prije primjene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2007.
Datum posljednje obnove: 17. rujna 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Cervarix suspenzija za injekciju, višedozna
Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s adjuvansom)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadržava:

humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV

² s adjuvansom AS04, koji sadržava:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) ³	50 mikrograma
---	---------------

³ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH) ₃)	ukupno 0,5 mg Al ³⁺
---	--------------------------------

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih virusima sličnih čestica proizveden tehnologijom rekombinantne DNA sustavom ekspresije bakulovirusa koji koristi Hi-5 Rix4446 stanice dobivene iz vrste *Trichoplusia ni*.

Ovo je višedozni spremnik. Vidjeti dio 6.5 za broj doza po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.
Mutna bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cervarix je cjepivo za primjenu u dobi od 9 godina za prevenciju premalignih anogenitalnih lezija (cervikalnih, vulvarnih, vaginalnih i analnih) te karcinoma cerviksa i anusa uzročno povezanih s određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV). Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za važne informacije o podacima koji podržavaju ovu indikaciju.

Cervarix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored cijepljenja ovisi o dobi primatelja.

Dob u trenutku prve injekcije	Imunizacija i raspored
9 do uključivo 14 godina*	Dvije doze od 0,5 ml. Druga se doza primjenjuje između 5 i 13 mjeseci nakon prve doze
15 ili više godina	Tri doze od 0,5 ml po rasporedu: 0, 1, 6 mjeseci**

*Ako se druga doza cjepiva primijeni prije 5. mjeseca nakon prve doze, uvijek se mora primijeniti i treća doza.

**Ako je potrebna fleksibilnost u rasporedu cijepljenja, druga se doza može primijeniti između 1 i 2,5 mjeseci nakon prve doze, a treća doza između 5 i 12 mjeseci nakon prve doze.

Potreba za dozom docjepljivanja nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Cervarix dovrše ciklus cijepljenja cjepivom Cervarix (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od < 9 godina)

Nije preporučljiva primjena cjepiva Cervarix u djece mlađe od 9 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i imunogenosti u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Cervarix se primjenjuje intramuskularnom injekcijom u deltoidno područje (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

Cjepivo se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Cervarix (vidjeti dio 4.4).

Ako Cervarix treba primijeniti istodobno s nekim drugim injekcijskim cjepivom, ta cjepiva uvijek treba injicirati na različitim mjestima (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod ostalih cjepiva za injiciranje, medicinski nadzor i odgovarajuće liječenje moraju biti odmah dostupni za slučaj rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Do sinkope (nesvjestice) može doći nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja posebno u adolescenata kao psihogeni odgovor na injekciju s iglom. To može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazne smetnje vida, parestezija i toničko-kloničke kretnje udova tijekom oporavka. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestica.

Primjenu cjepiva Cervarix potrebno je odgoditi u osoba koje imaju tešku akutnu febrilnu bolest. Međutim, prisutnost manje infekcije, poput prehlade, nije kontraindikacija za imunizaciju.

Cjepivo se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Cervarix.

Kao i druga cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, Cervarix treba primijeniti uz oprez u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi jer u tih osoba može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Cervarix samo štiti od bolesti uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18 i do određene mjere protiv bolesti uzrokovanih drugim onkogenim HPV tipovima (vidjeti dio 5.1). Zbog toga je nužno nastaviti s provođenjem mjera opreza od spolno prenosivih bolesti.

Cjepivo je namijenjeno samo za profilaktičku primjenu i nema utjecaja na aktivne HPV infekcije ili utvrđenu kliničku bolest. Cjepivo nije pokazalo terapijski učinak. Cjepivo stoga nije indicirano za liječenje karcinoma cerviksa ili cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). Također nije indiciran za prevenciju progresije drugih lezija jasno povezanih s HPV-om ili postojećih HPV infekcija sa 16 i 18 tipovima HPV-a ili ostalima (vidjeti dio 5.1 „Djelotvornost u žena sa dokazanom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom prilikom ulaska u ispitivanje.“).

Cijepljenje nije zamjena rutinskom pregledu cerviksa. S obzirom da ni jedno cjepivo nije 100% učinkovito i Cervarix ne štiti od svakog HPV tipa, niti djeluje kod već postojećih HPV infekcija, rutinska pretraga cerviksa ostaje i dalje iznimno važna te je nužno slijediti preporuke liječnika.

Trajanje zaštite nije u potpunosti definirano. Vremenski okvir kao ni potreba za dozom(dozama) docjepljivanja nisu utvrđeni.

Izuzev za asimptomatske osobe zaražene humanim virusom imunodeficijencije (HIV) za koje su dostupni ograničeni podaci o imunogenosti (vidjeti dio 5.1), nema podataka o primjeni cjepiva Cervarix u osoba s oštećenim imunološkim odgovorom kao što su bolesnice koje se liječe immunosupresivnim lijekovima. Kao i kod drugih cjepiva, u tih osoba možda se neće postići odgovarajući imunološki odgovor.

Nema podataka o sigurnosti primjene, imunogenosti niti djelotvornosti koji bi podržali zamjenjivost cjepiva Cervarix s drugim HPV cjepivima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Osobe koje su u posljednja 3 mjeseca prije cijepljenja prvom dozom cjepiva primale imunoglobuline ili krvne derivate bile su isključene iz svih kliničkih ispitivanja.

Primjena s drugim cjepivima

Cervarix se može primijeniti istodobno uz kombinirano cjepivo za docjepljivanje protiv difterije (d), tetanusa (T), pertusisa [acelularnog] (pa), sa ili bez inaktiviranog poliomijelitisa (IPV), (cjepiva dTpa, dTpa-IPV), bez klinički značajne interferencije u imunološkom odgovoru na komponente bilo kojeg od pojedinih cjepiva. Sekvencijsko cijepljenje cjepivom Cervarix mjesec dana nakon cijepljenja kombiniranim cjepivom dTpa-IPV pokazuje trend pojave nižih geometrijskih srednjih titara anti-HPV-16 i anti-HPV-18 antitijela, nego nakon cijepljenja samim cjepivom Cervarix. Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Cervarix može biti primijenjen istodobno s kombiniranim hepatitis A (inaktiviranim) i hepatitis B (rDNA) cjepivom (Twinrix) ili s hepatitis B (rDNA) cjepivom (Engerix B). Istodobna primjena cjepiva Cervarix s cjepivom Twinrix nije pokazala klinički relevantnu interferenciju u imunološkom odgovoru antitijela na HPV i hepatitis A antigene. Anti-HBs

geometrijska sredina koncentracija antitijela je bila značajno niža kod istodobne primjene, ali klinički značaj ove opservacije nije poznat jer stopa seroprotekcije ostaje nepromijenjena. Udio ispitanika koji su dosegli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml je 98,3% kod istodobne primjene i 100% za Twinrix samostalno. Slični rezultati su primijećeni kod istodobne primjene cjepiva Cervarix i Engerix B, gdje je udio ispitanika koji su dosegli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml 97,9% u usporedbi sa 100% za Engerix B primijenjen samostalno.

Ako se Cervarix primjenjuje istodobno uz neka druga injicirajuća cjepiva, svako od pojedinačnih cjepiva je uvijek potrebno aplicirati na različita ubodna mjesta.

Primjena s hormonskom kontracepcijom

U kliničkim ispitivanjima, otprilike 60% žena koje su primile Cervarix koristilo je hormonske kontraceptive. Nema dokaza koji bi ukazivali da primjena hormonskih kontraceptiva utječe na djelotvornost cjepiva Cervarix.

Primjena sa sistemskim imunosupresivima

Vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja cjepiva u trudnica. Podaci o trudnicama, prikupljeni iz registara trudnoće, epidemioloških ispitivanja i nenamjerne izloženosti tijekom kliničkih ispitivanja, nedostatni su da bi se moglo zaključiti utječe li cijepljenje cjepivom Cervarix ili ne na rizik od neželjenih ishoda trudnoće uključujući spontani pobačaj.

Ipak, tijekom kliničkog razvojnog programa, zabilježeno je ukupno 10 476 trudnoća, među kojima je bilo 5 387 žena koje su primile Cervarix. Općenito se može reći da su udjeli trudnica sa specifičnim ishodima trudnoće (npr. normalno dojenje, dojenje s oštećenjima uključujući kongenitalne anomalije, preuranjeni porod i spontani pobačaj) bili slični između liječenih skupina.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne niti posredne štetne učinke na plodnost, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod i poslijeporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavati primjenu cjepiva Cervarix tijekom trudnoće. Trudnicama ili ženama koje pokušavaju zatrudnjeti preporučuje se odgoditi ili prekinuti cijepljenje do završetka trudnoće.

Dojenje

Učinak primjene cjepiva Cervarix na dojenčad prilikom cijepljenja njihovih majki nije bio ocijenjen u kliničkim ispitivanjima.

Cervarix se smije primijeniti tijekom dojenja samo ukoliko moguća prednost nakon cijepljenja nadilazi moguće rizike.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 'Nuspojave' mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala djevojčice i žene u dobi od 10 do 72 godine (od kojih je 79,2% u vrijeme uključivanja bilo u dobi 10-25 godina), Cervarix je primijenjen u 16 142 djevojčice i žene, dok je 13 811 djevojčica i žena primilo kontrolno cjepivo. Pojava ozbiljnih štetnih događaja praćena je u tih ispitanica tijekom čitavog ispitivanja. U prethodno definiranoj podskupini ispitanica (Cervarix = 8130 naspram kontrola = 5786) nuspojave su praćene tijekom 30 dana nakon svake injekcije. U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala osobe muškog spola u dobi od 10 do 18 godina, Cervarix je primilo 2617 osoba muškog spola, u kojih se zatim provodilo aktivno praćenje sigurnosti.

Najčešća zabilježena nuspojava nakon primjene cjepiva bila je bol na mjestu injiciranja, koja se pojavila nakon 78% svih doza. Većina ovih reakcija je bila blaga do umjerena po težini i kratkotrajna.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s cijepljenjem navedene su prema učestalosti pojavljivanja.

Učestalost pojavljivanja navodi se kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
Poremećaji probavnog sustava	često	gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje, proljev i bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	svrbež/pruritus, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol, crvenilo, oticanje; umor
	često	vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	manje često	druge reakcije na mjestu injiciranja, poput otvrdnuća i lokalne parestezije
Iskustvo nakon stavljanja cjepiva u promet		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato*	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato*	alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije), angioedem
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato*	sinkopa ili vazovagalni odgovor na injekciju, ponekad popraćen toničko-kloničkim pokretima

	(vidjeti dio 4.4)
--	-------------------

*Budući da su te nuspojave prijavljene spontano, nije moguće sa sigurnošću utvrditi njihovu učestalost

U kliničkim je ispitivanjima u osoba s prijašnjom ili postojećom HPV infekcijom zabilježen sličan profil nuspojava kao u osoba negativnih na DNA onkogenih HPV tipova ili seronegativnih na protutijela protiv HPV-16 i HPV-18.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv papilomavirusa, ATK oznaka: J07BM02

Mehanizam djelovanja

Cervarix je adjuvantno neinfektivno rekombinantno cjepivo pripremljeno od visokopročišćenih virusu sličnih čestica proteina L1, koji je glavni sastojak kapside onkogenih HPV tipova 16 i 18. Budući da virusu slične čestice ne sadržavaju virusnu DNA, one ne mogu inficirati stanicu, razmnožavati se niti uzrokovati bolest. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da je djelotvornost cjepiva s L1 česticama u velikoj mjeri posljedica razvoja humoralnog imunološkog odgovora.

Procijenjeno je da su HPV-16 i HPV-18 odgovorni za otprilike 70% slučajeva karcinoma cerviksa, 90% slučajeva karcinoma anusa, 70% vulvarnih i vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja povezanih s HPV-om te 78% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3) povezanih s HPV-om.

Ostali onkogeni tipovi HPV-a mogu također uzrokovati anogenitalne karcinome (približno 30%). HPV 45, -31 i -33 su 3 najčešća HPV tipa za koje ne postoji cjepivo, a koji su identificirani u karcinomu pločastog epitela cerviksa (12,1%) i adenokarcinomu (8,5%).

Naziv „premaligne anogenitalne lezije“ korišten u dijelu 4.1 odgovara nazivu cervikalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (CIN 2/3), vulvarna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (VIN2/3), vaginalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (VaIN2/3) i analna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3).

Klinička ispitivanja

Klinička djelotvornost u žena u dobi od 15 do 25 godina

Djelotvornost cjepiva Cervarix je procjenjivana u dva kontrolirana, dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja faze II i III, u koja je ukupno uključeno 19 778 žena u dobi od 15 do 25 godina.

U ispitivanje faze II (ispitivanje 001/007) uključene su samo žene koje su:

- imale negativan test na DNA onkogenih HPV tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68

- bile seronegativne na HPV-16 i HPV-18 i
- imale normalan citološki nalaz.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je slučajna infekcija virusima HPV-16 i/ili HPV-18. Kao dodatna mjera ishoda djelotvornosti procjenjivana je perzistentna infekcija tijekom 12 mjeseci.

U ispitivanje faze III (ispitivanje 008) uključene su žene bez prethodnog probira na prisutnost HPV infekcije, odnosno uključene su bez obzira na početni citološki nalaz i bez obzira na HPV serološki i DNA status.

Primarna mjera djelotvornosti bio je nalaz CIN2+ povezan s HPV-16 i/ili HPV-18 (HPV-16/18). Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) stupnja 2 i 3 (CIN 2/3) i cervikalni adenokarcinom in situ (AIS) su u kliničkim ispitivanjima korišteni kao surogat markera za karcinom cerviksa. Sekundarni ishodi uključivali su 6- i 12-mjesečne perzistentne infekcije.

Perzistentna infekcija koja je trajala bar 6 mjeseci također se pokazala kao relevantni klinički surogat markera za karcinom cerviksa u žena u dobi od 15 do 25 godina.

Djelotvornost profilakse protiv infekcije HPV-16/18 u populaciji bez prethodne infekcije onkogenim tipovima HPV-a

U ispitivanju 001, žene su cijepljene (N=1113) i pratila se djelotvornost do 27. mjeseca. Podskupina žena (N=776) cijepljena u ispitivanju 001 praćena je u ispitivanju 007 do 6,4 godine (približno 77 mjeseci) nakon prve doze (prosječni period praćenja 5,9 godina). U ispitivanju 001 zabilježeno je pet slučajeva perzistentne 12- mjesečne infekcije s HPV-16/18 (4 slučaja HPV-16, 1 slučaj HPV-18) u kontrolnoj skupini i jedan slučaj HPV-16 infekcije u cijepljenoj skupini. U ispitivanju 007 djelotvornost cjepiva Cervarix protiv 12-mjesečne perzistentne infekcije HPV-16/18 iznosila je 100% (95% CI: 80,5; 100). Zabilježeno je šesnaest slučajeva perzistentne HPV-16 infekcije i pet slučajeva perzistentne HPV-18 infekcije, a svi su se javili u kontrolnoj skupini.

U ispitivanju HPV-023, praćene su osobe iz ispitivanja 001/007 iz kohorte iz Brazila (N=437) kroz prosječno 8,9 godina (standardna devijacija 0,4 godine) od primitka prve doze. Po završetku ispitivanja nije bilo zabilježenih slučajeva infekcije ili histopatoloških lezija povezanih s HPV-16 ili HPV-18 u skupini koja je primala cjepivo u HPV-023 ispitivanju. U placebo skupini bila su 4 slučaja 6-mjesečne perzistentne infekcije i 1 slučaj 12-mjesečne perzistentne infekcije. Ispitivanje nije imalo snagu dokaza za pokazivanje razlike između skupine s cjepivom i one s placebo u tim ishodima.

Djelotvornost profilakse protiv HPV-16/18 u žena bez prethodne infekcije s HPV-16 i/ili HPV-18

U ispitivanju HPV-008 primarne analize djelotvornosti izvedene su prema protokolnoj kohorti (ATP kohorta: uključujući žene koje su primile 3 doze cjepiva i bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na HPV tipove promatrane u ispitivanju). Ova je kohorta uključivala žene sa normalnim ili citološkim nalazom niskog stupnja na početku ispitivanja, a isključila samo žene s citološkim nalazom visokog stupnja (0,5% cjelokupne populacije). Brojanje slučajeva za ATP kohortu počelo je na prvi dan, nakon treće doze cjepiva.

Ukupno 74% svih žena uključenih u studiju nije bilo izloženo HPV tipovima 16 i 18 (DNA negativne i seronegativne prilikom ulaska u ispitivanje).

Dvije su analize napravljene u HPV-008 ispitivanju: u ATP kohorti učinjena je događajem potaknuta analiza jedanput u najmanje 36 CIN2+ slučajeva vezanih uz HPV-16/18 te analiza na kraju ispitivanja.

Djelotvornost cjepiva prema primarnom ishodu CIN 2+ prikazana je u Tablici 1. U dodatnoj analizi, djelotvornost cjepiva Cervarix je bila evaluirana prema HPV 16/18 povezanim CIN 3+.

Tablica 1: Djelotvornost cjepiva na cervikalne lezije visokog stupnja povezane sa HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 ishod	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrola (N = 7305)	% Djelotvornosti (95%-tni CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na relevantne HPV tipove (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ uključujući 4 slučaja CIN2+ i 2 slučaja CIN3+ u kojemu je drugi onkogeni HPV tip identificiran u leziji, zajedno sa HPV-16 ili HPV-18. Ovi slučajevi su isključeni u HPV tipu analize (vidjeti ispod Tablice).
⁽³⁾ prosječni period praćenja od 40 mjeseci nakon 3. doze

Temeljeno na događajem potaknutoj analizi, djelotvornost je bila 92,9% (96,1%-tni CI: 79,9;98,3) na CIN2+, odnosno 80% (96,1%-tni CI: 0,3; 98,1) na CIN3+. Dodatno, statistički značajna djelotvornost cjepiva za CIN2+ povezana sa HPV-16 i HPV-18 je individualno dokazana.

Dodatno proučavanje slučajeva sa više prisutnih HPV tipova uzimalo je u obzir HPV tipove detektirane pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) u barem jednom od dva citološka uzorka, kao dodatak tipovima detektiranim u lezijama da bi razlikovali HPV tipove koji su najvjerojatnije odgovorni za lezije (prema tipu HPV-a). Ova post-hoc analiza je isključivala slučajeve (u cijepljenoj i kontrolnoj grupi) za koje se nije smatralo da su uzročno povezani sa HPV-16 ili HPV-18 infekcijama zadobivenim tijekom ispitivanja.

Temeljeno na HPV tip post-hoc analizi, bio je 1 CIN2+ slučaj u cijepljenoj grupi nasuprot 92 slučajeva u kontrolnoj grupi (djelotvornost 98,9% (95% CI: 93,8; 100)) i bez CIN3+ slučajeva u cijepljenoj grupi naprema 22 slučajeva u kontrolnoj grupi (djelotvornost 100% (95% CI : 81,8; 100)) u analizi na kraju ispitivanja.

U događajem potaknutoj analizi, djelotvornost cjepiva protiv CIN1 povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Djelotvornost cjepiva protiv CIN1+ povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 91,7% (96,1%-tni CI: 82,4;96,7). U analizi na kraju ispitivanja, djelotvornost cjepiva na CIN1 povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

U analizi po završetku studije, u ATP kohorti bila su 2 slučaja VIN2+ ili VaIN2+ u grupi cijepljenih i 7 slučajeva u kontrolnoj grupi povezanih s HPV-16 ili HPV-18. Studija nije imala snagu pokazati razliku između grupe cijepljenih i kontrolne grupe za ove ishode.

Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda (6-mjesečna i 12-mjesečna perzistentna infekcija) povezana sa HPV-16/18, uočena u ATP kohorti na kraju ispitivanja, prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2: Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda povezanih s HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 ishod	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrola (N = 7305)	% Djelotvornosti (95%- CI)
	n/N	n/N	
6-mjesečna perzistentna infekcija	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
12-mjesečna perzistentna infekcija	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na relevantne HPV tipove (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 40 mjeseci nakon 3. doze

Rezultati djelotvornosti u događajem potaknutoj analizi bili su 94,3% (96,1% CI: 91,5; 96,3) kod 6-mjesečne perzistentne infekcije, odnosno 91,4% (96,1% CI: 89,4 ; 95,4) kod 12-mjesečne perzistentne infekcije.

Djelotvornost protiv HPV-16/18 u žena sa dokazanom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom kod ulaska u ispitivanje

Nema dokaza za zaštitu od bolesti uzrokovane HPV tipovima na koje su ispitanice bile HPV DNA pozitivne kod ulaska u ispitivanje. Međutim, osobe koje su prije cijepljenja već bile inficirane (HPV DNA pozitivne) s jednim od HPV tipova protiv kojih je cjepivo namijenjeno, bile su zaštićene od kliničkih bolesti uzrokovanih ostalim HPV tipovima protiv kojih je cjepivo namijenjeno.

Djelotvornost protiv HPV tipova 16 i 18 u žena sa ili bez prethodne infekcije ili bolesti

Cjelokupno procijepljena kohorta (TVC) uključivala je sve ispitanike koji su primili bar jednu dozu cjepiva, neovisno o njihovom HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja. Ova kohorta uključivala je žene sa prisutnom ili preboljenom HPV infekcijom. Brojanje slučajeva za TVC je počelo prvog dana nakon prve primljene doze.

Procjene djelotvornosti su niže u TVC jer ova kohorta uključuje žene s od prije postojećim infekcijama/lezijama na koje se ne očekuje da će Cervarix djelovati.

TVC se može aproksimirati na opću populaciju žena od 15 do 25 godina.

Djelotvornost cjepiva protiv cervikalnih lezija visokog stupnja, povezanih sa HPV-16/18, a koje su uočene u TVC na kraju ispitivanja, prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva protiv cervikalnih lezija visokog stupnja povezanih sa HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 ishod	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrola (N = 8708)	% Djelotvornosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja. Ova kohorta uključuje žene sa prethodnim infekcijama/lezijama.
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseca nakon 1. doze

Djelotvornost cjepiva na virološke ishode (6-mjesečne i 12-mjesečne perzistentne infekcije) povezane sa HPV-16/18 uočene u TVC na kraju ispitivanja prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda povezanih s HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 ishod	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% Djelotvornosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6-mjesečna perzistentna infekcija	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12-mjesečna perzistentna infekcija	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o početnom HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu.
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseca nakon 1. doze

Sveukupni utjecaj cjepiva na opterećenje cervikalnom bolesti uzrokovanom HPV-om

U ispitivanju HPV-008, incidencija cervikalnih lezija visokog stupnja je uspoređena između placeba i cijepljene grupe neovisno o tipu HPV DNA u leziji. U TVC i TVC-neizložnim kohortama, djelotvornost cjepiva je pokazana na cervikalnim lezijama visokog stupnja na kraju ispitivanja (Tablica 5).

„TVC-neizloženi“ je podskup TVC-a koji uključuje žene sa normalnom citologijom, koje su na početku ispitivanja bile HPV DNA negativne na 14 onkogenih tipova HPV-a i seronegativne na HPV-16 i HPV-18.

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva na cervikalne lezije visokog stupnja neovisno o HPV DNA tipu u leziji

	Analiza na kraju ispitivanja ⁽³⁾				% Djelotvornosti (95% CI)
	Cervarix		Kontrola		
	N	Slučajevi	N	Slučajevi	
CIN2+					
TVC-neizloženi ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-neizloženi ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = broj ispitanika uključenih u svaku skupinu					
⁽¹⁾ TVC neizloženi: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) koji imaju normalnu citologiju, gdje je HPV DNA negativan za 14 onkogenih HPV tipova i seronegativan za HPV-16 i HPV-18 na početku ispitivanja.					
⁽²⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja.					
⁽³⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseci nakon 1. doze					

U analizi na kraju ispitivanja, Cervarix je smanjio konačne procedure cervikalne terapije (uključuje postupak elektrokirurške ekscizije [LEEP], konizaciju hladnim nožem kao i laserske procedure) za 70,2% (95%CI: 57,8;79,3) u TVC „naïve“ i za 33,2% (95%CI: 20,8;43,7) u TVC.

Križna zaštitna djelotvornost

Križna zaštitna djelotvornost cjepiva Cervarix protiv histopatoloških i viroloških ishoda (perzistentna infekcija) procijenjena je u ispitivanju HPV-008 za 12 onkogenih tipova HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu. Ispitivanje nije imalo dovoljnu snagu da bi se procijenila djelotvornost protiv bolesti uzrokovane individualnim HPV tipovima. Analiza za primarni ishod ometana je višestrukim dodatnim infekcijama u CIN2+ lezijama. Za razliku od histopatoloških ishoda, virološki ishodi manje su ometani višekratnim infekcijama.

HPV-31, 33 i 45 pokazali su dosljednu križnu zaštitu za 6-mjesečne perzistentne infekcije i CIN2+ ishode u svim kohortama ispitivanja.

Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja protiv 6-mjesečne perzistentne infekcije i CIN 2+ povezanog s pojedinačnim onkogenim HPV tipovima koji nisu sadržani u cjepivu, prikazana je u Tablici 6 (ATP kohorta).

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva na onkogene tipove HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu

ATP ⁽¹⁾						
HPV tip	6-mjesečna perzistentna infekcija			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti
	n	n	(95% CI)	n	n	(95% CI)
HPV-16 povezani tipovi (A9 vrste)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 povezani tipovi (A7 vrste)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Ostali tipovi						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= broj slučajeva (1) ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne u nultom mjesecu i 6. mjesecu na relevantne tipove HPV-a. Izračunate su granice intervala pouzdanosti oko djelotvornosti cjepiva. Kada je uključena nulta vrijednost, odnosno kada je donja granica CI <0, djelotvornost se ne smatra statistički značajnom. Djelotvornost protiv CIN3 prikazana je samo za HPV-31 i nema dokaza o zaštiti protiv AIS za bilo koji od HPV tipova.						

Klinička djelotvornost u žena u dobi od 26 godina i više

Djelotvornost cjepiva Cervarix procijenjena je u dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (HPV-015), koje je uključilo ukupno 5778 žena u dobi od 26 do 72 godine (medijan: 37,0 godina). Ispitivanje je provedeno u Sjevernoj Americi, Latinskoj Americi, Aziji, Pacifiku i Europi. Završna analiza napravljena je po završetku ispitivanja, 7 godina nakon prvog cijepjenja.

Primarna mjera ishoda bila je kombinacija viroloških i histopatoloških ishoda: 6-mjesečna perzistentna infekcija povezana s HPV-16/18 i/ili CIN1+. Primarne analize djelotvornosti provedene su u ATP kohorti za djelotvornost i u TVC kohorti koja je uključivala podskupinu do 15% žena s prethodnom HPV-infekcijom/bolešću (što se definiralo kao dva ili više uzastopnih abnormalnih nalaza cervikalnog brisa, abnormalni nalaz kolposkopije, ili biopsija ili liječenje cerviksa nakon abnormalnih nalaza cervikalnog brisa ili kolposkopije). Uključivanje ove podskupine omogućilo je procjenu djelotvornosti profilakse u populaciji za koju se smatra da odražava stvarne kliničke uvjete,

jer su odrasle žene ona dobna skupina u kojoj se općenito ciljano provodi probir na karcinom cerviksa.

Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja sažeto je prikazana u sljedećoj tablici.

Nema dokaza o tome je li prevencija perzistentne infekcije koja traje najmanje 6 mjeseci relevantan surogat markera za prevenciju karcinoma cerviksa u žena u dobi od 26 i više godina.

Tablica 7: Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja u ispitivanju HPV-015

Mjera ishoda	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (96,2% CI)	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI i/ili CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI u ispitanica seropozitivnih samo na početku ispitivanja	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Križna zaštitna djelotvornost						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N = broj ispitanica uključenih u pojedinu skupinu n = broj ispitanica u pojedinoj skupini koji su prijavili najmanje jedan događaj 6M PI = 6-mjesečna perzistentna infekcija CI = interval pouzdanosti ASC-US = atipične stanice neutvrđenog značaja (engl. <i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) (abnormalan citološki nalaz) ⁽¹⁾ 3 doze cjepiva, DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu (osim ako nije posebno navedeno) i DNA negativne u 6. mjesecu za relevantni tip HPV-a (HPV-16 i/ili HPV-18) ⁽²⁾ najmanje jedna doza cjepiva, bez obzira na status HPV DNA i serološki status (osim ako nije posebno navedeno) u nultom mjesecu. Uključuje 15% ispitanica s prethodnom HPV infekcijom/bolešću u anamnezi.</p>						

Djelotvornost protiv \geq ASC-US (abnormalan citološki nalaz) povezanog s onkogenim tipovima virusa koji nisu sadržani u cjepivu iznosila je 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP kohorta).

Djelotvornost protiv CIN1+ neovisno o tipu HPV-a utvrđenom u leziji iznosila je 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC kohorta).

Nije bilo dokaza zaštite od bolesti uzrokovane HPV-om u ispitanica u dobi od 25 i više godina koje su bile DNA pozitivne i/ili imale abnormalan citološki nalaz pri uključivanju u ispitivanje.

Imunogenost

Imunološki odgovor na Cervarix nakon primarnog cijepljenja

Za HPV cjepiva nije određena minimalna razina protutijela povezanih sa zaštitom od CIN-a stupnja 2 ili 3 ili od perzistentne infekcije cjepnim HPV tipovima.

Odgovor protutijela protiv HPV-16 i HPV-18 je mjereno primjenom izravnih ELISA testova specifičnih za pojedini tip (verzija 2, MedImmune metodologija, izmijenjena od strane GSK), koji koreliraju s testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA).

Imunogenost inducirana primjenom tri doze cjepiva Cervarix procijenjena je u 5465 ispitanica ženskog spola u dobi od 9 do 55 godina i više od 800 ispitanika muškog spola u dobi od 10 do 18 godina.

U kliničkim ispitivanjima je u više od 99% početno seronegativnih ispitanica, mjesec dana nakon treće doze cjepiva, došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Cjepivom inducirani geometrijski srednji titar (GMT) IgG protutijela bio je daleko viši od titara u prethodno zaraženih žena u kojih se HPV infekcija povukla (prirodna infekcija). Osobe koje su na početku ispitivanja bile seropozitivne i one koje su bile seronegativne dosegnule su sličnu razinu titara nakon cijepljenja.

Postojanost imunološkog odgovora na Cervarix

U ispitivanju 001/007, u kojem su bile uključene žene stare 15 do 25 godina u vrijeme cijepljenja, procjenjivao se imunološki odgovor protiv HPV-16 i HPV-18 sve do 76 mjeseci nakon primjene prve doze cjepiva. U ispitivanju 023 (podskup ispitivanja 001/007), imunološki odgovor je promatran sljedećih 113 mjeseci. 92 ispitanica iz grupe cijepljenih su imale podatke o imunogenosti u intervalu od 107. do 113. mjeseca nakon prve doze cijepljenja, s medijanom praćenja od 8,9 godina. Od navedenih ispitanica, 100% (95% CI: 96,1:100) ih je ostalo seropozitivno na HPV-16 i HPV-18 u ELISA testu. Cjepivom inducirani geometrijski srednji titri IgG protutijela protiv HPV-16 i HPV-18 dosegnuli su vrhunac u 7. mjesecu, nakon čega su se smanjivali i u 18. mjesecu dosegli konstantnu razinu. Tijekom razdoblja od 107. do 113. mjeseca, ELISA geometrijski srednji titri oba tipa (HPV-16 i HPV-18) bili su najmanje 10 puta viši od titara u žena koje su imale prirodnu infekciju HPV, koja se povukla.

U ispitivanju 008, imunogenost do 48. mjeseca slična je odgovoru zabilježenom u ispitivanju 001. Sličan farmakokinetički profil je primijećen sa neutralizirajućim antitijelima.

U drugom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 014), provedenom u žena u dobi od 15 do 55 godina, nakon treće doze cjepiva (u 7. mjesecu) sve su ispitanice imale serokonverziju na oba tipa HPV (HPV 16 i 18). Međutim, srednji geometrijski titri (GMT) bili su niži u žena starijih od 25 godina. Četiri stotine i sedamdeset (470) ispitanica (142 u dobi od 15 do 25 godina, 172 u dobi od 26 do 45 godina i 156 u dobi od 46 do 55 godina) koje su dovršile ispitivanje HPV-014 i primile 3 doze cjepiva prema rasporedu praćene su do 10 godina u produžetku ispitivanja pod nazivom HPV-060. Deset godina nakon primjene prve doze, 100% ispitanica u skupini 15-25 godina, 99,2% u skupini 26-45 godina i 96,3% u skupini 46-55 godina i dalje je bilo seropozitivno na HPV-16, dok ih je 99,2%, 93,7% odnosno 83,8% bilo seropozitivno na HPV-18. U svim su dobnim skupinama geometrijski srednji titri protutijela na HPV-16 i dalje bili najmanje 5 do 32 puta viši, a na HPV-18 najmanje 3 do 14 puta viši od onih postignutih u žena koje su imale prirodnu infekciju s oba antigena, koja se povukla.

Dokazi o anamnestičkom (imunološkom pamćenju) odgovoru

U ispitivanju 024 (podskup studije 001/007), 65 ispitanica primilo je dodatnu dozu cjepiva Cervarix u srednjem vremenskom razdoblju od 6,8 godina nakon primljene prve doze cjepiva. Anamnestički

imunološki odgovor na HPV 16 i 18 (ELISA) uočen je jedan tjedan i jedan mjesec nakon primjene dodatne doze. Razina mjerenih titara antitijela (GMT) jedan mjesec nakon iste, nadmašila je one razine (GMT) promatrane nakon jednog mjeseca od primarnog cijepljenja sa sve 3 doze.

Posredno zaključivanje o djelotvornosti cjepiva Cervarix u adolescentica, temeljem podataka iz mladih odraslih žena

U udruženoj analizi (HPV-029, -30 i -48), u djevojčica u dobi od 9 godina došlo je od serokonverzije na HPV tip 16 u 99,7%, odnosno na HPV tip 18 u 100% djevojčica nakon treće doze (u mjesecu 7). Srednji geometrijski titri bili su najmanje 1,4 puta viši nego u djevojčica dobi 10-14 godina, odnosno 2,4 puta viši od onih u djevojčica dobi 15-25 godina.

U dva klinička ispitivanja (HPV-012 i -013) provedena u djevojčica u dobi od 10 do 14 godina, u svih je ispitanica nakon treće doze cjepiva (u 7. mjesecu) došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Srednji geometrijski titri su bili najmanje dvaput viši nego u žena u dobi od 15 do 25 godina.

U kliničkim ispitivanjima (HPV-070 i HPV-048) provedenima u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina koje su primile 2 doze cjepiva (prema rasporedu 0, 6 mjeseci ili 0, 12 mjeseci) te u mladih žena u dobi od 15 do 25 godina koje su Cervarix primile prema uobičajenom rasporedu cijepljenja 0, 1 i 6 mjeseci, u svih je ispitanica mjesec dana nakon druge doze došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Imunološki odgovor nakon 2 doze u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina bio je neinferoran u odnosu na odgovor nakon 3 doze u žena između 15 i 25 godina.

Na temelju ovih podataka o imunogenosti, proizlazi da je Cervarix djelotvoran i u dobnoj skupini od 9 do 14 godina.

Trajanje imunološkog odgovora u žena u dobi od 26 godina i više

U ispitivanju faze III (HPV-015) u žena u dobi od 26 godina i više, u svih je ispitanica došlo do serokonverzije mjesec dana nakon treće doze. U 84. mjesecu, tj. 78 mjeseci nakon dovršetka cijelog ciklusa cijepljenja, 99,3% odnosno 95,9% početno seronegativnih žena ostalo je seropozitivno na anti-HPV-16 odnosno anti-HPV-18 protutijela. Sve početno seropozitivne žene ostale su seropozitivne i na anti-HPV-16 i anti-HPV-18 protutijela. Titri protutijela dosegli su vršnu vrijednost u 7. mjesecu, nakon čega su postupno padali sve do 18. mjeseca te se stabilizirali dosegnuvši plato do 84. mjeseca.

Imunogenost u osoba muškog spola u dobi od 10 do 18 godina

Imunogenost u osoba muškog spola ocjenjivala se u 2 klinička ispitivanja: HPV-011 (N=173) i HPV-040 (N=556). Podaci su pokazali usporedivu imunogenost kod ispitanika muškog i ženskog spola. U ispitivanju HPV-011, u svih je ispitanika došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18, dok su razine GMT-a bile neinferorne u odnosu na razine opažene u djevojčica i žena u dobi od 15 do 25 godina u ispitivanju HPV-012.

Posredno zaključivanje o kliničkoj djelotvornosti s obzirom na analne lezije i karcinome

Nije provedeno ispitivanje djelotvornosti cjepiva Cervarix s obzirom na premaligne analne lezije. Međutim, ispitivanja provedena u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina (ispitivanje HPV-071) i žena u dobi od 18 do 45 godina (ispitivanje HPV-010) dosljedno su pokazivala jači imunološki odgovor uz Cervarix nego uz usporedno cjepivo za koje su podaci o djelotvornosti uvjerljiviji te su pokazali zaštitu protiv premalignih analnih lezija.

Imunogenost u žena zaraženih HIV-om

U ispitivanju HPV-020 provedenom u Južnoj Africi, 22 ispitanice nezaražene HIV-om i 42 ispitanice zaražene HIV-om (WHO klinički stadij 1; ATP kohorta za imunogenost) primile su Cervarix. Sve ispitanice bile su seropozitivne u ELISA testu i za HPV16 i 18, jedan mjesec nakon treće doze (u

mjesecu 7) te je seropozitivnost za HPV16 i 18 zadržana sve do mjeseca 12. Činilo se da su GMT bili niži u HIV zaraženoj grupi (bez preklapanja 95% interval pouzdanosti). Klinički značaj ovih zapažanja nije poznat. Funkcionalna protutijela nisu određivana. Nema informacija o zaštiti protiv perzistirajuće infekcije ili prekanceroznih lezija među ženama zaraženim HIV-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, akutne i toksičnosti ponavljanih doza, lokalne podnošljivosti, fertiliteta, embrio-fetalne i postnatalne toksičnosti (sve do kraja razdoblja dojenja).

Serološki podaci ukazuju na prijenos anti-HPV-16 i anti-HPV-18 protutijela putem mlijeka tijekom razdoblja dojenja u štakora. Međutim, nije poznato izlučuju li se cjepivom inducirana protutijela i u majčino mlijeko u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid (NaCl)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
voda za injekcije

Za adjuvanse, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon što je Cervarix izvađen iz hladnjaka, treba se primijeniti što je prije moguće.

Međutim, dokazana je stabilnost pri čuvanju izvan hladnjaka do 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C ili do jedan dan na temperaturi između 25°C i 37°C. Ako se ne upotrijebi do kraja tog razdoblja, cjepivo treba baciti.

Nakon prvog otvaranja, preporučuje se neposredna upotreba. Ako se ne upotrijebi odmah, cjepivo se mora čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ako se ne iskoristi unutar 6 sati, treba ga odbaciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za čuvanje nakon prvog otvaranja, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml suspenzije u bočici (staklo tip I) za 2 doze sa čepom (butilna guma).

Pakiranja od 1,10 i 100 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom čuvanja bočice može se pojaviti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. To ne predstavlja znak kvarenja.

Sadržaj bočice treba i prije i nakon protresanja vizualno ispitati na eventualno prisustvo stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda cjepiva prije primjene. U slučaju uočavanja takvih pojava, odbacite cjepivo.

Cjepivo treba dobro protresti prije primjene.

Kod upotrebe višedozne bočice, svaka doza od 0,5 ml treba biti povučena upotrebom sterilne igle i štrcaljke; oprez je potreban radi izbjegavanja kontaminacije spremnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2007.
Datum posljednje obnove: 17. rujna 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Cervarix suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s adjuvansom)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadržava:

humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV

² s adjuvansom AS04, koji sadržava:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) ³	50 mikrograma
---	---------------

³ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mgAl³⁺

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih virusima sličnih čestica proizveden tehnologijom rekombinantne DNA sustavom ekspresije bakulovirusa koji koristi Hi-5 Rix4446 stanice dobivene iz vrste *Trichoplusia ni*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Mutna bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cervarix je cjepivo za primjenu u dobi od 9 godina za prevenciju premalignih anogenitalnih lezija (cervikalnih, vulvarnih, vaginalnih i analnih) te karcinoma cerviksa i anusa uzročno povezanih s određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV). Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za važne informacije o podacima koji podržavaju ovu indikaciju.

Cervarix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored cijepljenja ovisi o dobi primatelja.

Dob u trenutku prve injekcije	Imunizacija i raspored
9 do uključivo 14 godina*	Dvije doze od 0,5 ml. Druga se doza primjenjuje između 5 i 13 mjeseci nakon prve doze
15 ili više godina	Tri doze od 0,5 ml po rasporedu: 0, 1, 6 mjeseci**

*Ako se druga doza cjepiva primijeni prije 5. mjeseca nakon prve doze, uvijek se mora primijeniti i treća doza.

**Ako je potrebna fleksibilnost u rasporedu cijepljenja, druga se doza može primijeniti između 1 i 2,5 mjeseci nakon prve doze, a treća doza između 5 i 12 mjeseci nakon prve doze.

Potreba za dozom docijepljivanja nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Cervarix dovrše ciklus cijepljenja cjepivom Cervarix (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od < 9 godina)

Nije preporučljiva primjena cjepiva Cervarix u djece mlađe od 9 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i imunogenosti u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Cervarix se primjenjuje intramuskularnom injekcijom u deltoidno područje (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

Cjepivo se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Cervarix (vidjeti dio 4.4).

Ako Cervarix treba primijeniti istodobno s nekim drugim injekcijskim cjepivom, ta cjepiva uvijek treba injicirati na različitim mjestima (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod ostalih cjepiva za injiciranje, medicinski nadzor i odgovarajuće liječenje moraju biti odmah dostupni za slučaj rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Do sinkope (nesvjestice) može doći nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja posebno u adolescenata kao psihogeni odgovor na injekciju s iglom. To može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazne smetnje vida, parestezija i toničko-kloničke kretnje udova tijekom oporavka. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestica.

Primjenu cjepiva Cervarix potrebno je odgoditi u osoba koje imaju tešku akutnu febrilnu bolest. Međutim, prisutnost manje infekcije, poput prehlade, nije kontraindikacija za imunizaciju.

Cjepivo se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Cervarix.

Kao i druga cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, Cervarix treba primijeniti uz oprez u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi jer u tih osoba može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Cervarix samo štiti od bolesti uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18 i do određene mjere protiv bolesti uzrokovanih drugim onkogenim HPV tipovima (vidjeti dio 5.1). Zbog toga je nužno nastaviti s provođenjem mjera opreza od spolno prenosivih bolesti.

Cjepivo je namijenjeno samo za profilaktičku primjenu i nema utjecaja na aktivne HPV infekcije ili utvrđenu kliničku bolest. Cjepivo nije pokazalo terapijski učinak. Cjepivo stoga nije indicirano za liječenje karcinoma cerviksa ili cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). Također nije indiciran za prevenciju progresije drugih lezija jasno povezanih s HPV-om ili postojećih HPV infekcija sa 16 i 18 tipovima HPV-a ili ostalima (vidjeti dio 5.1 „Djelotvornost u žena sa dokazanom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom prilikom ulaska u ispitivanje.“).

Cijepljenje nije zamjena rutinskom pregledu cerviksa. S obzirom da ni jedno cjepivo nije 100% učinkovito i Cervarix ne štiti od svakog HPV tipa, niti djeluje kod već postojećih HPV infekcija, rutinska pretraga cerviksa ostaje i dalje iznimno važna te je nužno slijediti preporuke liječnika.

Trajanje zaštite nije u potpunosti definirano. Vremenski okvir kao ni potreba za dozom(dozama) docjepljivanja nisu utvrđeni.

Izuzev za asimptomatske osobe zaražene humanim virusom imunodeficijencije (HIV) za koje su dostupni ograničeni podaci o imunogenosti (vidjeti dio 5.1), nema podataka o primjeni cjepiva Cervarix u osoba s oštećenim imunološkim odgovorom kao što su bolesnice koje se liječe imunosupresivnim lijekovima. Kao i kod drugih cjepiva, u tih osoba možda se neće postići odgovarajući imunološki odgovor.

Nema podataka o sigurnosti primjene, imunogenosti niti djelotvornosti koji bi podržali zamjenjivost cjepiva Cervarix s drugim HPV cjepivima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Osobe koje su u posljednja 3 mjeseca prije cijepljenja prvom dozom cjepiva primale imunoglobuline ili krvne derivate bile su isključene iz svih kliničkih ispitivanja.

Primjena s drugim cjepivima

Cervarix se može primijeniti istodobno uz kombinirano cjepivo za docjepljivanje protiv difterije (d), tetanusa (T), pertusisa [acelularnog] (pa), sa ili bez inaktiviranog poliomijelitisa (IPV), (cjepiva dTpa, dTpa-IPV), bez klinički značajne interferencije u imunološkom odgovoru na komponente bilo kojeg od pojedinih cjepiva. Sekvencijsko cijepljenje cjepivom Cervarix mjesec dana nakon cijepljenja kombiniranim cjepivom dTpa-IPV pokazuje trend pojave nižih geometrijskih srednjih titara (GMT) anti-HPV-16 i anti-HPV-18 antitijela, nego nakon cijepljenja samim cjepivom Cervarix. Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Cervarix može biti primijenjen istodobno s kombiniranim hepatitis A (inaktiviranim) i hepatitis B (rDNA) cjepivom (Twinrix) ili s hepatitis B (rDNA) cjepivom (Engerix B). Istodobna primjena cjepiva Cervarix sa cjepivom Twinrix nije pokazala klinički relevantnu interferenciju u imunološkom odgovoru antitijela na HPV i hepatitis A antigene. Anti-HBs

geometrijska sredina koncentracija antitijela je bila značajno niža kod istodobne primjene, ali klinički značaj ove opservacije nije poznat jer stopa seroprotekcije ostaje nepromijenjena. Udio ispitanika koji su dosegli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml je 98,3% kod istodobne primjene i 100% za Twinrix samostalno. Slični rezultati su primijećeni kod istodobne primjene cjepiva Cervarix i Engerix B, gdje je udio ispitanika koji su dosegli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml 97,9% u usporedbi sa 100% za Engerix B primijenjen samostalno.

Ako se Cervarix primjenjuje istodobno uz neka druga injicirajuća cjepiva, svako od pojedinačnih cjepiva je uvijek potrebno aplicirati na različita ubodna mjesta.

Primjena s hormonskom kontracepcijom

U kliničkim ispitivanjima, otprilike 60% žena koje su primile Cervarix koristilo je hormonske kontraceptive. Nema dokaza koji bi ukazivali da primjena hormonskih kontraceptiva utječe na djelotvornost cjepiva Cervarix.

Primjena sa sistemskim imunosupresivima

Vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja cjepiva u trudnica. Podaci o trudnicama, prikupljeni iz registara trudnoće, epidemioloških ispitivanja i nenamjerne izloženosti tijekom kliničkih ispitivanja, nedostatni su da bi se moglo zaključiti utječe li cijepljenje cjepivom Cervarix ili ne na rizik od neželjenih ishoda trudnoće uključujući spontani pobačaj.

Ipak, tijekom kliničkog razvojnog programa, zabilježeno je ukupno 10 476 trudnoća, među kojima je bilo 5 387 žena koje su primile Cervarix. Općenito se može reći da su udjeli trudnica sa specifičnim ishodima trudnoće (npr. normalno dojenje, dojenje s oštećenjima uključujući kongenitalne anomalije, preuranjeni porod i spontani pobačaj) bili slični između liječenih skupina.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne niti posredne štetne učinke na plodnost, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod i poslijeporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavati primjenu cjepiva Cervarix tijekom trudnoće. Trudnicama ili ženama koje pokušavaju zatrudnjeti preporučuje se odgoditi ili prekinuti cijepljenje do završetka trudnoće.

Dojenje

Učinak primjene cjepiva Cervarix na dojenčad prilikom cijepljenja njihovih majki nije bio ocijenjen u kliničkim ispitivanjima.

Cervarix se smije primijeniti tijekom dojenja samo ukoliko moguća prednost nakon cijepljenja nadilazi moguće rizike.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 'Nuspojave' mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala djevojčice i žene u dobi od 10 do 72 godine (od kojih je 79,2% u vrijeme uključivanja bilo u dobi 10-25 godina), Cervarix je primijenjen u 16 142 djevojčice i žene, dok je 13 811 djevojčica i žena primilo kontrolno cjepivo. Pojava ozbiljnih štetnih događaja praćena je u tih ispitanica tijekom čitavog ispitivanja. U prethodno definiranoj podskupini ispitanica (Cervarix = 8130 naspram kontrola = 5786) nuspojave su praćene tijekom 30 dana nakon svake injekcije. U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala osobe muškog spola u dobi od 10 do 18 godina, Cervarix je primilo 2617 osoba muškog spola, u kojih se zatim provodilo aktivno praćenje sigurnosti.

Najčešća zabilježena nuspojava nakon primjene cjepiva bila je bol na mjestu injiciranja, koja se pojavila nakon 78% svih doza. Većina ovih reakcija je bila blaga do umjerena po težini i kratkotrajna.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s cijepljenjem navedene su prema učestalosti pojavljivanja.

Učestalost pojavljivanja navodi se kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
Poremećaji probavnog sustava	često	gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje, proljev i bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	svrbež/pruritus, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol, crvenilo, oticanje; umor
	često	vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	manje često	druge reakcije na mjestu injiciranja, poput otvrdnuća i lokalne parestezije
Iskustvo nakon stavljanja cjepiva u promet		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato*	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato*	alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije), angioedem
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato*	sinkopa ili vazovagalni odgovor na injekciju, ponekad popraćen toničko-kloničkim pokretima

	(vidjeti dio 4.4)
--	-------------------

*Budući da su te nuspojave prijavljene spontano, nije moguće sa sigurnošću utvrditi njihovu učestalost

U kliničkim je ispitivanjima u osoba s prijašnjom ili postojećom HPV infekcijom zabilježen sličan profil nuspojava kao u osoba negativnih na DNA onkogenih HPV tipova ili seronegativnih na protutijela protiv HPV-16 i HPV-18.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv papilomavirusa, ATK oznaka: J07BM02

Mehanizam djelovanja

Cervarix je adjuvantno neinfektivno rekombinantno cjepivo pripremljeno od visokopročišćenih virusu sličnih čestica proteina L1, koji je glavni sastojak kapside onkogenih HPV tipova 16 i 18. Budući da virusu slične čestice ne sadržavaju virusnu DNA, one ne mogu inficirati stanicu, razmnožavati se niti uzrokovati bolest. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da je djelotvornost cjepiva s L1 česticama u velikoj mjeri posljedica razvoja humoralnog imunološkog odgovora.

Procijenjeno je da su HPV-16 i HPV-18 odgovorni za otprilike 70% slučajeva karcinoma cerviksa, 90% slučajeva karcinoma anusa, 70% vulvarnih i vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja povezanih s HPV-om te 78% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3) povezanih s HPV-om.

Ostali onkogeni tipovi HPV-a mogu također uzrokovati anogenitalne karcinome (približno 30%). HPV 45, -31 i -33 su 3 najčešća HPV tipa za koje ne postoji cjepivo, a koji su identificirani u karcinomu pločastog epitela cerviksa (12,1%) i adenokarcinomu (8,5%).

Naziv „premaligne anogenitalne lezije“ korišten u dijelu 4.1 odgovara nazivu cervikalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (CIN 2/3), vulvarna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (VIN2/3), vaginalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (VaIN2/3) i analna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3).

Klinička ispitivanja

Klinička djelotvornost u žena u dobi od 15 do 25 godina

Djelotvornost cjepiva Cervarix je procjenjivana u dva kontrolirana, dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja faze II i III, u koja je ukupno uključeno 19 778 žena u dobi od 15 do 25 godina.

U ispitivanje faze II (ispitivanje 001/007) uključene su samo žene koje su:

- imale negativan test na DNA onkogenih HPV tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68

- bile seronegativne na HPV-16 i HPV-18 i
- imale normalan citološki nalaz.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je slučajna infekcija virusima HPV-16 i/ili HPV-18. Kao dodatna mjera ishoda djelotvornosti procjenjivana je perzistentna infekcija tijekom 12 mjeseci.

U ispitivanje faze III (ispitivanje 008) uključene su žene bez prethodnog probira na prisutnost HPV infekcije, odnosno uključene su bez obzira na početni citološki nalaz i bez obzira na HPV serološki i DNA status.

Primarna mjera djelotvornosti bio je nalaz CIN2+ povezan s HPV-16 i/ili HPV-18 (HPV-16/18). Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) stupnja 2 i 3 (CIN 2/3) i cervikalni adenokarcinom in situ (AIS) su u kliničkim ispitivanjima korišteni kao surogat markera za karcinom cerviksa. Sekundarni ishodi uključivali su 6- i 12-mjesečne perzistentne infekcije.

Perzistentna infekcija koja je trajala bar 6 mjeseci također se pokazala kao relevantan klinički surogat markera za karcinom cerviksa u žena u dobi od 15 do 25 godina.

Djelotvornost profilakse protiv infekcije HPV-16/18 u populaciji bez prethodne infekcije onkogenim tipovima HPV-a

U ispitivanju 001, žene su cijepljene (N=1113) i pratila se djelotvornost do 27. mjeseca. Podskupina žena (N=776) cijepljena u ispitivanju 001 praćena je u ispitivanju 007 do 6,4 godine (približno 77 mjeseci) nakon prve doze (prosječni period praćenja 5,9 godina). U ispitivanju 001 zabilježeno je pet slučajeva perzistentne 12- mjesečne infekcije s HPV-16/18 (4 slučaja HPV-16, 1 slučaj HPV-18) u kontrolnoj skupini i jedan slučaj HPV-16 infekcije u cijepljenoj skupini. U ispitivanju 007 djelotvornost cjepiva Cervarix protiv 12-mjesečne perzistentne infekcije HPV-16/18 iznosila je 100% (95% CI: 80,5; 100). Zabilježeno je šesnaest slučajeva perzistentne HPV-16 infekcije i pet slučajeva perzistentne HPV-18 infekcije, a svi su se javili u kontrolnoj skupini.

U ispitivanju HPV-023, praćene su osobe iz ispitivanja 001/007 iz kohorte iz Brazila (N=437) kroz prosječno 8,9 godina (standardna devijacija 0,4 godine) od primitka prve doze. Po završetku ispitivanja nije bilo zabilježenih slučajeva infekcije ili histopatoloških lezija povezanih s HPV-16 ili HPV-18 u skupini koja je primala cjepivo u HPV-023 ispitivanju. U placebo skupini bila su 4 slučaja 6-mjesečne perzistentne infekcije i 1 slučaj 12-mjesečne perzistentne infekcije. Ispitivanje nije imalo snagu dokaza za pokazati razliku između skupine s cjepivom i one s placebom u tim ishodima.

Djelotvornost profilakse protiv HPV-16/18 u žena bez prethodne infekcije s HPV-16 i/ili HPV-18

U ispitivanju HPV-008 primarne analize djelotvornosti izvedene su prema protokolnoj kohorti (ATP kohorta: uključujući žene koje su primile 3 doze cjepiva i bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na HPV tipove promatrane u ispitivanju). Ova je kohorta uključivala žene sa normalnim ili citološkim nalazom niskog stupnja na početku ispitivanja, a isključila samo žene s citološkim nalazom visokog stupnja (0,5% cjelokupne populacije). Brojanje slučajeva za ATP kohortu počelo je na prvi dan, nakon treće doze cjepiva.

Ukupno 74% svih žena uključenih u studiju nije bilo izloženo HPV tipovima 16 i 18 (DNA negativne i seronegativne prilikom ulaska u ispitivanje).

Dvije su analize napravljene u HPV-008 ispitivanju: u ATP kohorti učinjena je događajem potaknuta analiza jedanput u najmanje 36 CIN2+ slučajeva vezanih uz HPV-16/18 te analiza na kraju ispitivanja.

Djelotvornost cjepiva prema primarnom ishodu CIN 2+ prikazana je u Tablici 1. U dodatnoj analizi, djelotvornost cjepiva Cervarix je bila evaluirana prema HPV 16/18 povezanim CIN 3+.

Tablica 1: Djelotvornost cjepiva na cervikalne lezije visokog stupnja povezane sa HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 ishod	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrola (N = 7305)	% Djelotvornosti (95%-tni CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na relevantne HPV tipove (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ uključujući 4 slučaja CIN2+ i 2 slučaja CIN3+ u kojemu je drugi onkogeni HPV tip identificiran u leziji, zajedno sa HPV-16 ili HPV-18. Ovi slučajevi su isključeni u HPV tipu analize (vidjeti ispod Tablice).
⁽³⁾ prosječni period praćenja od 40 mjeseci nakon 3. doze

Temeljeno na događajem potaknutoj analizi, djelotvornost je bila 92,9% (96,1%-tni CI: 79,9;98,3) na CIN2+, odnosno 80% (96,1%-tni CI: 0,3; 98,1) na CIN3+. Dodatno, statistički značajna djelotvornost cjepiva za CIN2+ povezana sa HPV-16 i HPV-18 je individualno dokazana.

Dodatno proučavanje slučajeva sa više prisutnih HPV tipova uzimalo je u obzir HPV tipove detektirane pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) u barem jednom od dva citološka uzorka, kao dodatak tipovima detektiranim u lezijama da bi razlikovali HPV tipove koji su najvjerojatnije odgovorni za lezije (prema tipu HPV-a). Ova post-hoc analiza je isključivala slučajeve (u cijepjenoj i kontrolnoj grupi) za koje se nije smatralo da su uzročno povezani sa HPV-16 ili HPV-18 infekcijama zadobivenim tijekom ispitivanja.

Temeljeno na HPV tip post-hoc analizi, bio je 1 CIN2+ slučaj u cijepjenoj grupi nasuprot 92 slučajeva u kontrolnoj grupi (djelotvornost 98,9% (95% CI: 93,8; 100)) i bez CIN3+ slučajeva u cijepjenoj grupi naprema 22 slučajeva u kontrolnoj grupi (djelotvornost 100% (95% CI : 81,8; 100)) u analizi na kraju ispitivanja.

U događajem potaknutoj analizi, djelotvornost cjepiva protiv CIN1 povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Djelotvornost cjepiva protiv CIN1+ povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 91,7% (96,1%-tni CI: 82,4;96,7). U analizi na kraju ispitivanja, djelotvornost cjepiva na CIN1 povezanim sa HPV 16/18, uočena u ATP kohorti, bila je 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

U analizi po završetku studije, u ATP kohorti bila su 2 slučaja VIN2+ ili VaIN2+ u grupi cijepljenih i 7 slučajeva u kontrolnoj grupi povezanih s HPV-16 ili HPV-18. Studija nije imala snagu pokazati razliku između grupe cijepljenih i kontrolne grupe za ove ishode.

Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda (6-mjesečna i 12-mjesečna perzistentna infekcija) povezana sa HPV-16/18, uočena u ATP kohorti na kraju ispitivanja, prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2: Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda povezanih s HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 ishod	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrola (N = 7305)	% Djelotvornosti (95%- CI)
	n/N	n/N	
6-mjesečna perzistentna infekcija	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
12-mjesečna perzistentna infekcija	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu i DNA negativne u 6. mjesecu na relevantne HPV tipove (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 40 mjeseci nakon 3. doze

Rezultati djelotvornosti u događajem potaknutoj analizi bili su 94,3% (96,1% CI: 91,5; 96,3) kod 6-mjesečne perzistentne infekcije, odnosno 91,4% (96,1% CI: 89,4 ; 95,4) kod 12-mjesečne perzistentne infekcije.

Djelotvornost protiv HPV-16/18 u žena sa dokazanom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom kod ulaska u ispitivanje

Nema dokaza za zaštitu od bolesti uzrokovane HPV tipovima na koje su ispitanice bile HPV DNA pozitivne kod ulaska u ispitivanje. Međutim, osobe koje su prije cijepjenja već bile inficirane (HPV DNA pozitivne) s jednim od HPV tipova protiv kojih je cjepivo namijenjeno, bile su zaštićene od kliničkih bolesti uzrokovanih ostalim HPV tipovima protiv kojih je cjepivo namijenjeno.

Djelotvornost protiv HPV tipova 16 i 18 u žena sa ili bez prethodne infekcije ili bolesti

Cjelokupno procijepljena kohorta (TVC) uključivala je sve ispitanike koji su primili bar jednu dozu cjepiva, neovisno o njihovom HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja. Ova kohorta uključivala je žene sa prisutnom ili preboljenom HPV infekcijom. Brojanje slučajeva za TVC je počelo prvog dana nakon prve primljene doze.

Procjene djelotvornosti su niže u TVC jer ova kohorta uključuje žene s od prije postojećim infekcijama/lezijama na koje se ne očekuje da će Cervarix djelovati.

TVC se može aproksimirati na opću populaciju žena od 15 do 25 godina.

Djelotvornost cjepiva protiv cervikalnih lezija visokog stupnja, povezanih sa HPV-16/18, a koje su uočene u TVC na kraju ispitivanja, prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva protiv cervikalnih lezija visokog stupnja povezanih sa HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 ishod	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrola (N = 8708)	% Djelotvornosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja. Ova kohorta uključuje žene sa prethodnim infekcijama/lezijama.
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseca nakon 1. doze

Djelotvornost cjepiva na virološke ishode (6-mjesečne i 12-mjesečne perzistentne infekcije) povezane sa HPV-16/18 uočene u TVC na kraju ispitivanja prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva protiv viroloških ishoda povezanih s HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 ishod	TVC ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju ispitivanja ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% Djelotvornosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6-mjesečna perzistentna infekcija	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12-mjesečna perzistentna infekcija	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = broj ispitanika uključenih u pojedinu skupinu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o početnom HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu.
⁽²⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseca nakon 1. doze

Sveukupni utjecaj cjepiva na opterećenje cervikalnom bolesti uzrokovanom HPV-om

U ispitivanju HPV-008, incidencija cervikalnih lezija visokog stupnja je uspoređena između placeba i cijepljene grupe neovisno o tipu HPV DNA u leziji. U TVC i TVC-neizloženi kohortama, djelotvornost cjepiva je pokazana na cervikalnim lezijama visokog stupnja na kraju ispitivanja (Tablica 5).

„TVC-neizloženi“ je podskup TVC-a koji uključuje žene sa normalnom citologijom, koje su na početku ispitivanja bile HPV DNA negativne na 14 onkogenih tipova HPV-a i seronegativne na HPV-16 i HPV-18.

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva na cervikalne lezije visokog stupnja neovisno o HPV DNA tipu u leziji

	Analiza na kraju ispitivanja ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrola		% Djelotvornosti (95% CI)
	N	Slučajevi	N	Slučajevi	
CIN2+					
TVC-neizloženi ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-neizloženi ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = broj ispitanika uključenih u svaku skupinu					
⁽¹⁾ TVC neizloženi: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) koji imaju normalnu citologiju, gdje je HPV DNA negativan za 14 onkogenih tipova HPV-a i seronegativan za HPV-16 i HPV-18 na početku ispitivanja.					
⁽²⁾ TVC: uključuje sve cijepljene ispitanike (koji su primili bar jednu dozu cjepiva) neovisno o HPV DNA statusu, citologiji i serostatusu na početku ispitivanja.					
⁽³⁾ prosječni period praćenja od 44 mjeseci nakon 1. doze					

U analizi na kraju ispitivanja, Cervarix je smanjio konačne procedure cervikalne terapije (uključuje postupak elektrokirurške ekscizije [LEEP], konizaciju hladnim nožem kao i laserske procedure) za 70,2% (95%CI: 57,8;79,3) u TVC „naïve“ i za 33,2% (95%CI: 20,8;43,7) u TVC.

Križna zaštitna djelotvornost

Križno zaštitna djelotvornost cjepiva Cervarix protiv histopatoloških i viroloških ishoda (perzistentna infekcija) procijenjena je u ispitivanju HPV-008 za 12 onkogenih tipova HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu. Ispitivanje nije imalo dovoljnu snagu da bi se procijenila djelotvornost protiv bolesti uzrokovane individualnim HPV tipovima. Analiza za primarni ishod ometana je višestrukim dodatnim infekcijama u CIN2+ lezijama. Za razliku od histopatoloških ishoda, virološki ishodi manje su ometani višekratnim infekcijama.

HPV-31, 33 i 45 pokazali su dosljednu križnu zaštitu za 6-mjesečne perzistentne infekcije i CIN2+ ishode u svim kohortama ispitivanja.

Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja protiv 6-mjesečne perzistentne infekcije i CIN 2+ povezanog s pojedinačnim onkogenim HPV tipovima koji nisu sadržani u cjepivu, prikazana je u Tablici 6 (ATP kohorta).

Tablica 6: Djelotvornost cjepiva na onkogene tipove HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu

ATP ⁽¹⁾						
HPV tip	6-mjesečna perzistentna infekcija			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti
	n	n	(95% CI)	n	n	(95% CI)
HPV-16 povezani tipovi (A9 vrste)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 povezani tipovi (A7 vrste)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Ostali tipovi						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= broj slučajeva (1) ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze cjepiva, bile DNA negativne u nultom mjesecu i 6. mjesecu na relevantne HPV tipove. Izračunate su granice intervala pouzdanosti oko djelotvornosti cjepiva. Kada je uključena nulta vrijednost, odnosno kada je donja granica CI <0, djelotvornost se ne smatra statistički značajnom. Djelotvornost protiv CIN3 prikazana je samo za HPV-31 i nema dokaza o zaštiti protiv AIS za bilo koji od HPV tipova.						

Klinička djelotvornost u žena u dobi od 26 godina i više

Djelotvornost cjepiva Cervarix procijenjena je u dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (HPV-015), koje je uključilo ukupno 5778 žena u dobi od 26 do 72 godine (medijan: 37,0 godina). Ispitivanje je provedeno u Sjevernoj Americi, Latinskoj Americi, Aziji, Pacifiku i Europi. Završna analiza napravljena je na kraju ispitivanja, 7 godina nakon prvog cijepljenja.

Primarna mjera ishoda bila je kombinacija virološkog i histopatološkog ishoda: 6-mjesečna perzistentna infekcija povezana s HPV-16/18 i/ili CIN1+. Primarne analize djelotvornosti provedene su u ATP kohorti za djelotvornost i u TVC koja je uključivala podskupinu do 15% žena s infekcijom ili bolešću povezanom s HPV-om (što se definiralo kao dva ili više uzastopnih abnormalnih nalaza cervikalnog brisa, abnormalni nalaz kolposkopije, ili biopsija ili liječenje cerviksa nakon abnormalnih nalaza cervikalnog brisa ili kolposkopije) u anamnezi. Uključivanje ove podskupine omogućilo je procjenu djelotvornosti profilakse u populaciji za koju se smatra da odražava stvarnu situaciju, jer su odrasle žene ona dobnja skupina u kojoj se općenito ciljano provodi probir na karcinom cerviksa.

Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja sažeto je prikazana u sljedećoj tablici.

Nema dokaza o tome je li prevencija perzistentne infekcije koja traje najmanje 6 mjeseci relevantan surogat markera za prevenciju karcinoma cerviksa u žena u dobi od 26 i više godina.

Tablica 7: Djelotvornost cjepiva na kraju ispitivanja u ispitivanju HPV-015

Mjera ishoda	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (96,2% CI)	Cervarix	Kontrola	% djelotvornosti (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI i/ili CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI u ispitanica seropozitivnih samo na početku ispitivanja	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Križna zaštitna djelotvornost						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N = broj ispitanica uključenih u pojedinu skupinu n = broj ispitanica u pojedinoj skupini koji su prijavili najmanje jedan događaj 6M PI = 6-mjesečna perzistentna infekcija CI = interval pouzdanosti ASC-US = atipične stanice neutvrđenog značaja (engl. <i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) (abnormalan citološki nalaz) ⁽¹⁾ 3 doze cjepiva, DNA negativne i seronegativne u nultom mjesecu (osim ako nije posebno navedeno) i DNA negativne u 6. mjesecu za relevantni tip HPV-a (HPV-16 i/ili HPV-18) ⁽²⁾ najmanje jedna doza cjepiva, bez obzira na status HPV DNA i serološki status (osim ako nije posebno navedeno) u nultom mjesecu. Uključuje 15% ispitanica s prethodnom HPV infekcijom/bolešću u anamnezi.</p>						

Djelotvornost protiv \geq ASC-US (abnormalan citološki nalaz) povezanog s onkogenim tipovima virusa koji nisu sadržani u cjepivu iznosila je 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP kohorta).

Djelotvornost protiv CIN1+ neovisno o tipu HPV-a utvrđenom u leziji iznosila je 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nije bilo dokaza zaštite od bolesti uzrokovane HPV-om u ispitanica u dobi od 25 i više godina koje su bile DNA pozitivne i/ili imale abnormalan citološki nalaz pri uključivanju u ispitivanje.

Imunogenost

Imunološki odgovor na Cervarix nakon primarnog cijepljenja

Za HPV cjeviva nije određena minimalna razina protutijela povezanih sa zaštitom od CIN-a stupnja 2 ili 3 ili od perzistentne infekcije cjepnim HPV tipovima.

Odgovor protutijela protiv HPV-16 i HPV-18 je mjereno primjenom izravnih ELISA testova specifičnih za pojedini tip (verzija 2, MedImmune metodologija, izmijenjena od strane GSK), koji koreliraju s testovima neutralizacije pseudoviriona (PBNA).

Imunogenost inducirana primjenom tri doze cjeviva Cervarix procijenjena je u 5465 ispitanica ženskog spola u dobi od 9 do 55 godina i više od 800 ispitanika muškog spola u dobi od 10 do 18 godina.

U kliničkim ispitivanjima je u više od 99% početno seronegativnih ispitanica, mjesec dana nakon treće doze cjeviva, došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Cjepivom inducirani geometrijski srednji titar (GMT) IgG protutijela bio je daleko viši od titara u prethodno zaraženih žena u kojih se HPV infekcija povukla (prirodna infekcija). Osobe koje su na početku ispitivanja bile seropozitivne i one koje su bile seronegativne dosegnule su sličnu razinu titara nakon cijepljenja.

Postojanost imunološkog odgovora na Cervarix

U ispitivanju 001/007, u kojem su bile uključene žene stare 15 do 25 godina u vrijeme cijepljenja, procjenjivao se imunološki odgovor protiv HPV-16 i HPV-18 sve do 76 mjeseci nakon primjene prve doze cjeviva. U ispitivanju 023 (podskup ispitivanja 001/007), imunološki odgovor je promatran sljedećih 113 mjeseci. 92 ispitanica iz grupe cijepljenih su imale podatke o imunogenosti u intervalu od 107. do 113. mjeseca nakon prve doze cijepljenja, s medijanom praćenja od 8,9 godina. Od navedenih ispitanica, 100% (95% CI: 96,1:100) ih je ostalo seropozitivno na HPV-16 i HPV-18 u ELISA testu. Cjepivom inducirani GMT-i IgG protutijela protiv HPV-16 i HPV-18 dosegnuli su vrhunac u 7. mjesecu, nakon čega su se smanjivali i u 18. mjesecu dosegli konstantnu razinu. Tijekom razdoblja od 107. do 113. mjeseca, ELISA GMT-i oba tipa (HPV-16 i HPV-18) bili su najmanje 10 puta viši od titara u žena koje su imale prirodnu infekciju HPV, koja se povukla.

U ispitivanju 008, imunogenost do 48. mjeseca slična je odgovoru zabilježenom u ispitivanju 001. Sličan farmakokinetički profil je primijećen sa neutralizirajućim antitijelima.

U drugom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 014), provedenom u žena u dobi od 15 do 55 godina, nakon treće doze cjeviva (u 7. mjesecu) sve su ispitanice imale serokonverziju na oba tipa HPV (HPV 16 i 18). Međutim, GMT-i bili su niži u žena starijih od 25 godina. Četiri stotine i sedamdeset (470) ispitanica (142 u dobi od 15 do 25 godina, 172 u dobi od 26 do 45 godina i 156 u dobi od 46 do 55 godina) koje su dovršile ispitivanje HPV-014 i primile 3 doze cjeviva prema rasporedu praćene su do 10 godina u nastavku ispitivanja pod nazivom HPV-060. Deset godina nakon primjene prve doze, 100% ispitanica u skupini 15-25 godina, 99,2% u skupini 26-45 godina i 96,3% u skupini 46-55 godina i dalje je bilo seropozitivno na HPV-16, dok ih je 99,2%, 93,7% odnosno 83,8% bilo seropozitivno na HPV-18. U svim su dobnim skupinama GMT-i protutijela na HPV-16 i dalje bili najmanje 5 do 32 puta viši, a na HPV-18 najmanje 3 do 14 puta viši od onih postignutih u žena u kojih se povukla prirodna infekcija s oba antigena.

Dokazi o anamnestičkom (imunološkom pamćenju) odgovoru

U ispitivanju 024 (podskup studije 001/007), 65 ispitanica primilo je dodatnu dozu cjeviva Cervarix u srednjem vremenskom razdoblju od 6,8 godina nakon primljene prve doze cjeviva. Anamnestički imunološki odgovor na HPV 16 i 18 (ELISA) uočen je jedan tjedan i jedan mjesec nakon primjene

dotatne doze. Razina GMT-a jedan mjesec nakon iste, nadmašila je one razine GMT-a promatrane nakon jednog mjeseca od primarnog cijepljenja sa sve 3 doze.

Posredno zaključivanje o djelotvornosti cjepiva Cervarix u adolescentica, temeljem podataka iz mladih odraslih žena

U udruženoj analizi (HPV-029, -30 i -48), u djevojčica u dobi od 9 godina došlo je od serokonverzije na HPV tip 16 u 99,7%, odnosno na HPV tip 18 u 100% djevojčica nakon treće doze (u mjesecu 7). GMT-i bili su najmanje 1,4 puta viši nego u djevojčica dobi 10-14 godina, odnosno 2,4 puta viši od onih u djevojčica dobi 15-25 godina.

U dva klinička ispitivanja (HPV-012 i -013) provedena u djevojčica u dobi od 10 do 14 godina, u svih je ispitanica nakon treće doze cjepiva (u 7. mjesecu) došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. GMT-i su bili najmanje dvaput viši nego u žena u dobi od 15 do 25 godina.

U kliničkim ispitivanjima (HPV-070 i HPV-048) provedenima u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina koje su primile 2 doze cjepiva (prema rasporedu 0, 6 mjeseci ili 0, 12 mjeseci) te u mladih žena u dobi od 15 do 25 godina koje su Cervarix primile prema uobičajenom rasporedu cijepljenja 0, 1 i 6 mjeseci, u svih je ispitanica mjesec dana nakon druge doze došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18. Imunološki odgovor nakon 2 doze u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina bio je neinferioran u odnosu na odgovor nakon 3 doze u žena između 15 i 25 godina.

Na temelju ovih podataka o imunogenosti, proizlazi da je Cervarix djelotvoran i u dobnoj skupini od 9 do 14 godina.

Trajanje imunološkog odgovora u žena u dobi od 26 godina i više

U ispitivanju faze III (HPV-015) u žena u dobi od 26 godina i više, u svih je ispitanica došlo do serokonverzije mjesec dana nakon treće doze. U 84. mjesecu, tj. 78 mjeseci nakon dovršetka cijelog ciklusa cijepljenja, 99,3% odnosno 95,9% početno seronegativnih žena ostalo je seropozitivno na anti-HPV-16 odnosno anti-HPV-18 protutijela. Sve početno seropozitivne žene ostale su seropozitivne i na anti-HPV-16 i anti-HPV-18 protutijela. Titri protutijela dosegli su vršnu vrijednost u 7. mjesecu, nakon čega su postupno padali sve do 18. mjeseca te se stabilizirali dosegnuvi plato do 84. mjeseca.

Imunogenost u osoba muškog spola u dobi od 10 do 18 godina

Imunogenost u osoba muškog spola ocjenjivala se u 2 klinička ispitivanja: HPV-011 (N=173) i HPV-040 (N=556). Podaci su pokazali usporedivu imunogenost kod ispitanika muškog i ženskog spola. U ispitivanju HPV-011, u svih je ispitanika došlo do serokonverzije i na HPV-16 i na HPV-18, dok su razine GMT-a bile neinferiorne u odnosu na razine opažene u djevojčica i žena u dobi od 15 do 25 godina u ispitivanju HPV-012.

Posredno zaključivanje o kliničkoj djelotvornosti s obzirom na analne lezije i karcinome

Nije provedeno ispitivanje djelotvornosti cjepiva Cervarix s obzirom na premaligne analne lezije. Međutim, ispitivanja provedena u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina (ispitivanje HPV-071) i žena u dobi od 18 do 45 godina (ispitivanje HPV-010) dosljedno su pokazivala jači imunološki odgovor uz Cervarix nego uz usporedno cjepivo za koje su podaci o djelotvornosti uvjerljiviji te su pokazali zaštitu protiv premalignih analnih lezija.

Imunogenost u žena zaraženih HIV-om

U ispitivanju HPV-020 provedenom u Južnoj Africi, 22 ispitanice nezaražene HIV-om i 42 ispitanice zaražene HIV-om (WHO klinički stadij 1; ATP kohorta za imunogenost) primile su Cervarix. Sve ispitanice bile su seropozitivne u ELISA testu i za HPV16 i 18 jedan mjesec nakon treće doze (u mjesecu 7) te je seropozitivnost za HPV16 i 18 zadržana sve do mjeseca 12. Činilo se da su GMT-i

bili niži u HIV zaraženoj grupi (bez preklapanja 95% interval pouzdanosti). Klinički značaj ovih zapažanja nije poznat. Funkcionalna protutijela nisu određivana). Nema informacija o zaštiti protiv perzistirajuće infekcije ili prekanceroznih lezija među ženama zaraženim HIV-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, akutne i toksičnosti ponavljanih doza, lokalne podnošljivosti, fertiliteta, embrio-fetalne i postnatalne toksičnosti (sve do kraja razdoblja dojenja).

Serološki podaci ukazuju na prijenos anti-HPV-16 i anti-HPV-18 protutijela putem mlijeka tijekom razdoblja dojenja u štakora. Međutim, nije poznato izlučuju li se cjepivom inducirana protutijela i u majčino mlijeko u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid (NaCl)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
voda za injekcije

Za adjuvanse, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon što je Cervarix izvađen iz hladnjaka, treba se primijeniti što je prije moguće.

Međutim, dokazana je stabilnost pri čuvanju izvan hladnjaka do 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C ili do jedan dan na temperaturi između 25°C i 37°C. Ako se ne upotrijebi do kraja tog razdoblja, cjepivo treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) sa čepom klipa (butilna guma) s ili bez igle.

Pakiranja od 1 i 10 štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

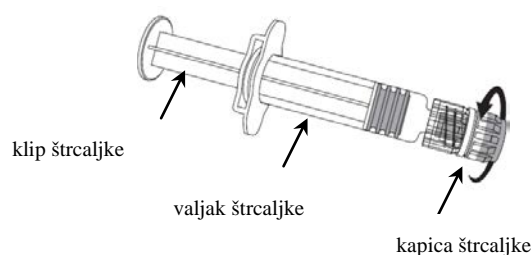
Tijekom čuvanja štrcaljke može se pojaviti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. To ne predstavlja znak kvarenja.

Sadržaj štrcaljke treba i prije i nakon protresanja vizualno ispitati na eventualno prisustvo stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda cjepiva prije primjene. U slučaju uočavanja takvih pojava, odbacite cjepivo.

Cjepivo treba dobro protresti prije primjene.

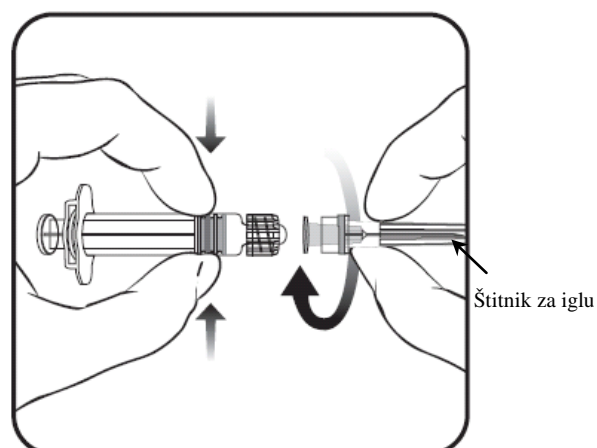
Upute za upotrebu cjepiva u napunjenoj štrcaljki

1. Držeći **valjak** štrcaljke u jednoj ruci (izbjegavajte držanje za klip štrcaljke) odvrnite kapicu štrcaljke okrećući je suprotno kretanju kazaljke na satu.



2. Pričvrstite iglu na štrcaljku okrećući iglu u smjeru kretanja kazaljke na satu dok ne osjetite da je učvršćena.

3. Skinite štitnik za iglu, koji katkad može biti jače pričvršćen.



4. Primijenite cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2007.

Datum posljednje obnove: 17. rujna 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EC, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratoriji ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjen RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
JEDNODOZNA BOČICA, PAKIRANJE OD 1, 10, 100**

1. NAZIV LIJEKA

Cervarix suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s adjuvansom)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 16 L1 protein ^{1,2}	20 mikrograma
HPV tip 18 L1 protein ^{1,2}	20 mikrograma

¹ s adjuvansom AS04, koji sadržava:
3-*O*-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL)² 50 mikrograma

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mgAl³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju
1 bočica
1 doza (0,5 ml)

10 bočica
10 x 1 doza (0,5 ml)

100 bočica
100 x 1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu
Protresti prije primjene

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti u skladu s lokalnim propisima

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/419/001 – pakiranje od 1

EU/1/07/419/002 – pakiranje od 10

EU/1/07/419/003 – pakiranje od 100

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VIŠEDOZNA BOČICA, PAKIRANJE OD 1, 10, 100**

1. NAZIV LIJEKA

Cervarix suspenzija za injekciju, višedozna
Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s adjuvansom)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 16 L1 protein ^{1,2}	20 mikrograma
HPV tip 18 L1 protein ^{1,2}	20 mikrograma

¹ s adjuvansom AS04, koji sadržava:
3-*O*-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL)² 50 mikrograma

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mgAl³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju
1 bočica
2 doze (1 ml)

10 bočica
10 x 2 doze (1 ml)

100 bočica
100 x 2 doze (1 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu
Protresti prije primjene

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Nakon prvog otvaranja, upotrijebiti odmah ili unutar 6 sati ako je čuvano u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti u skladu s lokalnim propisima

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/419/010 – pakiranje od 1

EU/1/07/419/011 – pakiranje od 10

EU/1/07/419/012 – pakiranje od 100

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
NAPUNJENA ŠTRCALJKA SA ILI BEZ IGLE, PAKIRANJE OD 1, 10**

1. NAZIV LIJEKA

Cervarix suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s adjuvansom)

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 16 L1 protein ^{1,2}	20 mikrograma
HPV tip 18 L1 protein ^{1,2}	20 mikrograma

¹ s adjuvansom AS04, koji sadržava:
3-*O*-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL)² 50 mikrograma

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mgAl³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki
10 x 1 doza (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka + 1 igla
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki + 10 igala
10 x 1 doza (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka + 2 igle
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki + 20 igala
10 x 1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu
Protresti prije primjene

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti u skladu s lokalnim propisima

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/419/008 – pakiranje od 1 bez igle
EU/1/07/419/009 – pakiranje od 10 bez igle
EU/1/07/419/004 – pakiranje od 1 sa 1 iglom
EU/1/07/419/006 – pakiranje od 10 sa 10 igala
EU/1/07/419/005 – pakiranje od 1 sa 2 igle
EU/1/07/419/007 – pakiranje od 10 sa 20 igala

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA JEDNODOZNU BOČICU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cervarix
Suspenzija za injekciju

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA VIŠEDOZNU BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cervarix
Suspenzija za injekciju

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 doze (1 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cervarix
Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cervarix suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, s adjuvansom, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovo cjepivo je propisano samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cervarix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Cervarix
3. Kako primjenjivati Cervarix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cervarix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cervarix i za što se koristi

Cervarix je cjepivo namijenjeno zaštiti osoba u dobi od 9 godina nadalje od bolesti koje uzrokuju infekcije humanim papilomavirusima (HPV).

Te bolesti uključuju:

- rak cerviksa (rak vrata maternice tj. donjeg dijela maternice) i rak anusa (čmara)
- prekancerozne cervikalne i analne lezije (promjene na stanicama vrata maternice, stidnice, rodnice i anusa za koje postoji rizik od prelaska u rak).

Tipovi humanog papilomavirusa (HPV) koji su sadržani u cjepivu (HPV tipovi 16 i 18) odgovorni su za oko 70% slučajeva raka cerviksa, 90% slučajeva raka anusa, 70% s HPV-om povezanih prekanceroznih lezija stidnice i rodnice i 78% prekanceroznih analnih lezija povezanih s HPV-om. Ostali HPV tipovi mogu također uzrokovati različite oblike raka anusa i genitalija. Cervarix ne štiti od svih HPV tipova.

Kad se ženska osoba cijepi cjepivom Cervarix, imunološki će sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvoriti protutijela protiv HPV tipova 16 i 18. U kliničkim ispitivanjima dokazano je da Cervarix sprječava bolesti uzrokovane HPV-om u žena u dobi od 15 i starijih. Cervarix također potiče stvaranje protutijela u djevojčica starih 9-14 godina.

Cervarix nije zarazan te stoga ne može uzrokovati bolest povezanu s HPV.

Cervarix se ne koristi za liječenje bolesti uzrokovanih HPV-om, a koje postoje u vrijeme cijepljenja.

Cervarix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego primite Cervarix

Cervarix se ne smije dati

- ako ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6). Znakovi alergijske reakcije mogu obuhvaćati kožni osip koji svrbi, nedostatak daha i oticanje lica ili jezika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Cervarix

- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi ili često dobivate modrice
- ako bolujete od neke bolesti koja smanjuje Vašu otpornost na infekciju (npr. HIV infekciju)
- ako bolujete od teške infekcije praćene visokom temperaturom. Cijepljenje će možda trebati odgoditi do oporavka. Manja infekcija, poput prehlade, ne bi trebala predstavljati problem, ali najprije porazgovarajte s liječnikom.

Nesvjestica se može pojaviti (uglavnom u adolescenata) nakon, ili čak prije, ikakvog uboda iglom. Stoga recite liječniku ili sestri ukoliko ste se Vi ili Vaše dijete onesvijestili prilikom prijašnjih injekcija.

Kao i sva cjepiva, Cervarix možda neće potpuno zaštititi sve koji se cijepi.

Cervarix ne štiti od bolesti uzrokovanih infekcijom HPV tipovima 16 i 18, ako su žene već zaražene tim tipovima humanog papilomavirusa u vrijeme cijepljenja.

Iako Vas cijepljenje može zaštititi od raka vrata maternice, ono nije zamjena za redovite preglede vrata maternice. I dalje trebate slijediti savjete svog liječnika (ginekologa) o uzimanju cervikalnih briseva/Papa testu (test kojim se otkrivaju promjene na stanicama vrata maternice uzrokovane zarazom HPV-om) te preventivnim i zaštitnim mjerama.

Budući da Cervarix ne štiti od svih tipova humanog papilomavirusa, i dalje treba primjenjivati odgovarajuće preventivne mjere za sprječavanje zaraze HPV-om i ostalim spolno prenosivim bolestima.

Cervarix ne pruža zaštitu od drugih bolesti koje nisu uzrokovane humanim papilomavirusom.

Drugi lijekovi i Cervarix

Cervarix se može primijeniti istodobno uz kombinirano cjepivo za docjepljivanje protiv difterije (d), tetanusa (T), pertusisa [acelularnog] (pa), sa ili bez inaktiviranog poliomijelitisa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV) ili sa kombiniranim hepatitis A i hepatitis B cjepivom (Twinrix) ili hepatitis B cjepivom (Engerix B), na odvojenim mjestima aplikacije (drugi dio tijela, npr. druga ruka) tijekom iste posjete liječniku.

Cervarix možda neće postići optimalan učinak ako se primjeni s lijekovima koji potiskuju imunološki sustav.

U kliničkim ispitivanjima primjena oralnih kontraceptiva (npr. pilule) nije smanjila zaštitu postignutu cjepivom Cervarix.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, ako tijekom ciklusa cijepljenja nastupi trudnoća ili ako pokušavate zatrudnjeti, preporučuje se odgoditi ili prekinuti cijepljenje do završetka trudnoće.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije izgledno da će Cervarix utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, nemojte upravljati vozilima i strojevima ako se ne osjećate dobro.

Cervarix sadrži natrijev klorid

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Cervarix

Kako će se cjepivo primijeniti

Liječnik ili medicinska sestra dati će Cervarix injekcijom u mišić nadlaktice.

Koliko će se cjepiva primijeniti

Cervarix je namijenjen osobama od navršene 9. godine života nadalje.

Ukupan broj injekcija koje ćete primiti ovisi o Vašoj dobi u trenutku primjene prve injekcije.

Ako imate između 9 i 14 godina

Primit ćete 2 injekcije:

Prva injekcija: odabranoga dana

Druga injekcija: primjenjuje se između 5 i 13 mjeseci nakon prve injekcije

Ako imate 15 ili više godina

Primit ćete 3 injekcije:

Prva injekcija: odabranoga dana

Druga injekcija: 1 mjesec nakon prve injekcije

Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Po potrebi raspored cijepljenja može biti i fleksibilniji. Za više informacija o tome upitajte svog liječnika.

Ako dobijete prvu dozu cjepiva Cervarix, preporučuje se da se Cervarix (a ne neko drugo cjepivo protiv HPV) daje tijekom cijelog ciklusa cijepljenja.

Cervarix se ne preporučuje za uporabu u djevojčica mlađih od 9 godina.

Cjepivo se nikada ne smije dati u venu.

Ako propustite dozu

Važno je da slijedite upute svog liječnika ili medicinske sestre u vezi ponovnog dolaska radi cijepljenja. Ako zaboravite doći u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se s liječnikom.

Ako ne dovršite cijeli ciklus cijepljenja (dvije ili tri injekcije ovisno o vašoj dobi kod cijepljenja), možda nećete postići najbolji odgovor i dobiti najbolju zaštitu.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U kliničkim ispitivanjima s cjepivom Cervarix zabilježene su sljedeće nuspojave:

- ◆ Vrlo česte (nuspojave koje se mogu javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva):
 - bol ili neugoda na mjestu injiciranja
 - crvenilo ili oticanje na mjestu injiciranja
 - glavobolja
 - tupa bol u mišićima, osjetljivost ili slabost u mišićima (koji nisu posljedica vježbanja)
 - umor

- ◆ Česte (nuspojave koje se mogu javiti kod manje od 1 na 10, ali više od 1 na 100 doza cjepiva):
 - simptomi probavnog sustava uključujući mučninu, povraćanje, proljev i bol u trbuhu
 - svrbež, crveni osip kože, urtikarija
 - bol u zglobovima
 - vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Manje česte (nuspojave koje se mogu javiti kod manje od 1 na 100, ali više od 1 na 1000 doza cjepiva):
 - infekcije gornjih dišnih puteva (infekcija nosa, grla ili dušnika)
 - omaglica
 - ostale reakcije na mjestu primjene poput tvrde kvržice, trnaca ili utrnulosti

Nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja cjepiva Cervarix u promet:

- alergijske reakcije. One se mogu prepoznati po:
 - osipu ruku i nogu koji svrbi,
 - oticanju očiju i lica,
 - poteškoćama u disanju i gutanju,
 - iznenadnom padu tlaka i gubitku svijesti.Ove reakcije će se obično pojaviti prije napuštanja liječničke ordinacije. Međutim, ako Vaše dijete dobije sljedeće simptome hitno kontaktirajte liječnika.
- otečene žlijezde na vratu, u pazuhu ili preponama
- nesvjestica ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Cervarix**

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cervarix sadrži

- Djelatne tvari su:

humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV

² s adjuvansom AS04, koji sadržava:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) ³	50 mikrograma
---	---------------

³ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mgAl³⁺

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih virusima sličnih čestica proizveden tehnologijom rekombinantne DNA sustavom ekspresije bakulovirusa koji koristi Hi-5 Rix4446 stanice dobivene iz insekta *Trichoplusia ni*.

- Drugi sastojci su: natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH₂PO₄×2 H₂O) i voda za injekcije.

Kako Cervarix izgleda i sadržaj pakiranja

Suspencija za injekciju.

Cervarix je mutna bijela suspencija.

Cervarix je dostupan u jednodoznim bočicama (0,5 ml) u pakiranjima od 1, 10 i 100.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

gskcyprus@gsk.com

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: +44 (0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nakon što je Cervarix izvađen iz hladnjaka treba se primijeniti što je prije moguće. Međutim, dokazana je stabilnost pri čuvanju izvan hladnjaka do 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C ili do 1 dan na temperaturi između 25°C i 37°C. Ako se ne upotrijebi do kraja tog razdoblja, cjepivo treba baciti.

Tijekom čuvanja može se pojaviti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. To ne predstavlja znak kvarenja.

Sadržaj bočice treba i prije i nakon protresanja vizualno ispitati na eventualno prisustvo stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda cjepiva prije primjene.

U slučaju uočavanja takvih pojava, odbacite cjepivo.

Cjepivo treba dobro protresti prije primjene.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cervarix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, s adjuvansom, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovo cjepivo je propisano samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cervarix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Cervarix
3. Kako primjenjivati Cervarix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cervarix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cervarix i za što se koristi

Cervarix je cjepivo namijenjeno zaštiti osoba u dobi od 9 godina nadalje od bolesti koje uzrokuju infekcije humanim papilomavirusima (HPV).

Te bolesti uključuju:

- rak cerviksa (rak vrata maternice tj. donjeg dijela maternice) i rak anusa (čmara)
- prekancerozne cervikalne i analne lezije (promjene na stanicama vrata maternice, stidnice, rodnice i anusa za koje postoji rizik od prelaska u rak).

Tipovi humanog papilomavirusa (HPV) koji su sadržani u cjepivu (HPV tipovi 16 i 18) odgovorni su za oko 70% slučajeva raka cerviksa, 90% slučajeva raka anusa, 70% s HPV-om povezanih prekanceroznih lezija stidnice i rodnice i 78% prekanceroznih analnih lezija povezanih s HPV-om. Ostali HPV tipovi mogu također uzrokovati različite oblike raka anusa i genitalija. Cervarix ne štiti od svih HPV tipova.

Kad se ženska osoba cijepi cjepivom Cervarix, imunološki će sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvoriti protutijela protiv HPV tipova 16 i 18. U kliničkim ispitivanjima dokazano je da Cervarix sprječava bolesti uzrokovane HPV-om u žena u dobi od 15 i starijih. Cervarix također potiče stvaranje protutijela u djevojčica starih 9-14 godina.

Cervarix nije zarazan te stoga ne može uzrokovati bolest povezanu s HPV.

Cervarix se ne koristi za liječenje bolesti uzrokovanih HPV-om, a koje postoje u vrijeme cijepljenja.

Cervarix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego primite Cervarix

Cervarix se ne smije dati

- ako ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6). Znakovi alergijske reakcije mogu obuhvaćati kožni osip koji svrbi, nedostatak daha i oticanje lica ili jezika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Cervarix

- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi ili često dobivate modrice
- ako bolujete od neke bolesti koja smanjuje Vašu otpornost na infekciju (npr. HIV infekciju)
- ako bolujete od teške infekcije praćene visokom temperaturom. Cijepljenje će možda trebati odgoditi do oporavka. Manja infekcija, poput prehlade, ne bi trebala predstavljati problem, ali najprije porazgovarajte s liječnikom

Nesvjestica se može pojaviti (uglavnom u adolescenata) nakon, ili čak prije, ikakvog uboda iglom. Stoga recite liječniku ili sestri ukoliko ste se Vi ili Vaše dijete onesvijestili prilikom prijašnjih injekcija.

Kao i sva cjepiva, Cervarix možda neće potpuno zaštititi sve koji se cijepi.

Cervarix ne štiti od bolesti uzrokovanih infekcijom HPV tipovima 16 i 18, ako su žene već zaražene tim tipovima humanog papilomavirusa u vrijeme cijepljenja.

Iako Vas cijepljenje može zaštititi od raka vrata maternice, ono nije zamjena za redovite preglede vrata maternice. I dalje trebate slijediti savjete svog liječnika (ginekologa) o uzimanju cervikalnih briseva/Papa testu (test kojim se otkrivaju promjene na stanicama vrata maternice uzrokovane zarazom HPV-om) te preventivnim i zaštitnim mjerama.

Budući da Cervarix ne štiti od svih tipova humanog papilomavirusa, i dalje treba primjenjivati odgovarajuće preventivne mjere za sprječavanje zaraze HPV-om i ostalim spolno prenosivim bolestima.

Cervarix ne pruža zaštitu od drugih bolesti koje nisu uzrokovane humanim papilomavirusom.

Drugi lijekovi i Cervarix

Cervarix se može primijeniti istodobno uz kombinirano cjepivo za docjepljivanje protiv difterije (d), tetanusa (T), pertusisa [acelularnog] (pa), sa ili bez inaktiviranog poliomijelitisa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV) ili sa kombiniranim hepatitis A i hepatitis B cjepivom (Twinrix) ili hepatitis B cjepivom (Engerix B), na odvojenim mjestima aplikacije (drugi dio tijela, npr. druga ruka) tijekom iste posjete liječniku.

Cervarix možda neće postići optimalan učinak ako se primjeni s lijekovima koji potiskuju imunološki sustav.

U kliničkim ispitivanjima primjena oralnih kontraceptiva (npr. pilule) nije smanjila zaštitu postignutu cjepivom Cervarix.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, ako tijekom ciklusa cijepljenja nastupi trudnoća ili ako pokušavate zatrudnjeti, preporučuje se odgoditi ili prekinuti cijepljenje do završetka trudnoće.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije izgledno da će Cervarix utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, nemojte upravljati vozilima i strojevima ako se ne osjećate dobro.

Cervarix sadrži natrijev klorid

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Cervarix

Kako će se cjepivo primijeniti

Liječnik ili medicinska sestra dati će Cervarix injekcijom u mišić nadlaktice.

Koliko će se cjepiva primijeniti

Cervarix je namijenjen osobama od navršene 9. godine života nadalje.

Ukupan broj injekcija koje ćete primiti ovisi o Vašoj dobi u trenutku primjene prve injekcije.

Ako imate između 9 i 14 godina

Primit ćete 2 injekcije:

Prva injekcija: odabranoga dana

Druga injekcija: primjenjuje se između 5 i 13 mjeseci nakon prve injekcije

Ako imate 15 ili više godina

Primit ćete 3 injekcije:

Prva injekcija: odabranoga dana

Druga injekcija: 1 mjesec nakon prve injekcije

Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Po potrebi raspored cijepljenja može biti i fleksibilniji. Za više informacija o tome upitajte svog liječnika.

Ako dobijete prvu dozu cjepiva Cervarix, preporučuje se da se Cervarix (a ne neko drugo cjepivo protiv HPV) daje tijekom cijelog ciklusa cijepljenja.

Cervarix se ne preporučuje za uporabu u djevojčica mlađih od 9 godina.

Cjepivo se nikada ne smije dati u venu.

Ako propustite dozu

Važno je da slijedite upute svog liječnika ili medicinske sestre u vezi ponovnog dolaska radi cijepljenja. Ako zaboravite doći u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se s liječnikom.

Ako ne dovršite cijeli ciklus cijepljenja (dvije ili tri injekcije ovisno o vašoj dobi kod cijepljenja), možda nećete postići najbolji odgovor i dobiti najbolju zaštitu.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U kliničkim ispitivanjima s cjepivom Cervarix zabilježene su sljedeće nuspojave:

- ◆ Vrlo česte (nuspojave koje se mogu javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva):
 - bol ili neugoda na mjestu injiciranja
 - crvenilo ili oticanje na mjestu injiciranja
 - glavobolja
 - tupa bol u mišićima, osjetljivost ili slabost u mišićima (koji nisu posljedica vježbanja)
 - umor

- ◆ Česte (nuspojave koje se mogu javiti kod manje od 1 na 10, ali više od 1 na 100 doza cjepiva):
 - simptomi probavnog sustava uključujući mučninu, povraćanje, proljev i bol u trbuhu
 - svrbež, crveni osip kože, urtikarija
 - bol u zglobovima
 - vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Manje česte (nuspojave koje se mogu javiti kod manje od 1 na 100, ali više od 1 na 1000 doza cjepiva):
 - infekcije gornjih dišnih puteva (infekcija nosa, grla ili dušnika)
 - omaglica
 - ostale reakcije na mjestu primjene poput tvrde kvržice, trnaca ili utrnulosti

Nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja cjepiva Cervarix u promet:

- alergijske reakcije. One se mogu prepoznati po:
 - osipu ruku i nogu koji svrbi,
 - oticanju očiju i lica,
 - poteškoćama u disanju i gutanju,
 - iznenadnom padu tlaka i gubitku svijesti.Ove reakcije će se obično pojaviti prije napuštanja liječničke ordinacije. Međutim, ako Vaše dijete dobije sljedeće simptome hitno kontaktirajte liječnika.
- otečene žlijezde na vratu, u pazuhu ili preponama
- nesvjestica ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Cervarix**

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Preporučuje se primijeniti odmah nakon prvog otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, cjepivo se mora čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ako se ne iskoristi unutar 6 sati, treba ga odbaciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cervarix sadrži

- Djelatne tvari su:

humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV

² s adjuvansom AS04, koji sadržava: 3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) ³	50 mikrograma
---	---------------

³ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH) ₃)	ukupno 0,5 mgAl ³⁺
---	-------------------------------

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih virusima sličnih čestica proizveden tehnologijom rekombinantne DNA sustavom ekspresije bakulovirusa koji koristi Hi-5 Rix4446 stanice dobivene iz insekta *Trichoplusia ni*.

- Drugi sastojci su: natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH₂PO₄×2 H₂O) i voda za injekcije.

Kako Cervarix izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija za injekciju.

Cervarix je mutna bijela suspenzija.

Cervarix je dostupan u dvodoznim bočicama (1 ml) u pakiranjima od 1, 10 i 100.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nakon što je Cervarix izvađen iz hladnjaka treba se primijeniti što je prije moguće. Međutim, dokazana je stabilnost pri čuvanju izvan hladnjakado 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C ili do 1 dan na temperaturi između 25°C i 37°C. Ako se ne upotrijebi do kraja tog razdoblja, cjepivo treba baciti.

Tijekom čuvanja može se pojaviti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. To ne predstavlja znak kvarenja.

Sadržaj bočice treba i prije i nakon protresanja vizualno ispitati na eventualno prisustvo stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda cjepiva prije primjene.

U slučaju uočavanja takvih pojava, odbacite cjepivo.

Cjepivo treba dobro protresti prije primjene.

Kod upotrebe višedozne bočice, svaka doza od 0,5 ml treba biti povučena upotrebom sterilne igle i štrcaljke; oprez je potreban radi izbjegavanja kontaminacije spremnika.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cervarix suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, s adjuvansom, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovo cjepivo je propisano samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cervarix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Cervarix
3. Kako primjenjivati Cervarix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cervarix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cervarix i za što se koristi

Cervarix je cjepivo namijenjeno zaštiti osoba u dobi od 9 godina nadalje od bolesti koje uzrokuju infekcije humanim papilomavirusima (HPV).

Te bolesti uključuju:

- rak cerviksa (rak vrata maternice tj. donjeg dijela maternice) i rak anusa (čmara)
- prekancerozne cervikalne i analne lezije (promjene na stanicama vrata maternice, stidnice, rodnice i anusa za koje postoji rizik od prelaska u rak).

Tipovi humanog papilomavirusa (HPV) koji su sadržani u cjepivu (HPV tipovi 16 i 18) odgovorni su za oko 70% slučajeva raka cerviksa, 90% slučajeva raka anusa, 70% s HPV-om povezanih prekanceroznih lezija stidnice i rodnice i 78% prekanceroznih analnih lezija povezanih s HPV-om. Ostali HPV tipovi mogu također uzrokovati različite oblike raka anusa i genitalija. Cervarix ne štiti od svih HPV tipova.

Kad se ženska osoba cijepi cjepivom Cervarix, imunološki će sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvoriti protutijela protiv HPV tipova 16 i 18. U kliničkim ispitivanjima dokazano je da Cervarix sprječava bolesti uzrokovane HPV-om u žena u dobi od 15 i starijih. Cervarix također potiče stvaranje protutijela u djevojčica starih 9-14 godina.

Cervarix nije zarazan te stoga ne može uzrokovati bolest povezanu s HPV.

Cervarix se ne koristi za liječenje bolesti uzrokovanih HPV-om, a koje postoje u vrijeme cijepljenja.

Cervarix treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego primite Cervarix

Cervarix se ne smije dati

- ako ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6). Znakovi alergijske reakcije mogu obuhvaćati kožni osip koji svrbi, nedostatak daha i oticanje lica ili jezika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Cervarix

- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi ili često dobivate modrice
- ako bolujete od neke bolesti koja smanjuje Vašu otpornost na infekciju (npr. HIV infekciju)
- ako bolujete od teške infekcije praćene visokom temperaturom. Cijepljenje će možda trebati odgoditi do oporavka. Manja infekcija, poput prehlade, ne bi trebala predstavljati problem, ali najprije porazgovarajte s liječnikom

Nesvjestica se može pojaviti (uglavnom u adolescenata) nakon, ili čak prije, ikakvog uboda iglom. Stoga recite liječniku ili sestri ukoliko ste se Vi ili Vaše dijete onesvijestili prilikom prijašnjih injekcija.

Kao i sva cjepiva, Cervarix možda neće potpuno zaštititi sve koji se cijepi.

Cervarix ne štiti od bolesti uzrokovanih infekcijom HPV tipovima 16 i 18 ako su žene već zaražene tim tipovima humanog papilomavirusa u vrijeme cijepljenja.

Iako Vas cijepljenje može zaštititi od raka vrata maternice, ono nije zamjena za redovite preglede vrata maternice. I dalje trebate slijediti savjete svog liječnika (ginekologa) o uzimanju cervikalnih briseva/Papa testu (test kojim se otkrivaju promjene na stanicama vrata maternice uzrokovane zarazom HPV-om) te preventivnim i zaštitnim mjerama.

Budući da Cervarix ne štiti od svih tipova humanog papilomavirusa, i dalje treba primjenjivati odgovarajuće preventivne mjere za sprječavanje zaraze HPV-om i ostalim spolno prenosivim bolestima.

Cervarix ne pruža zaštitu od drugih bolesti koje nisu uzrokovane humanim papilomavirusom.

Drugi lijekovi i Cervarix

Cervarix se može primijeniti istodobno uz kombinirano cjepivo za docjepljivanje protiv difterije (d), tetanusa (T), pertusisa [acelularnog] (pa), sa ili bez inaktiviranog poliomijelitisa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV) ili sa kombiniranim hepatitis A i hepatitis B cjepivom (Twinrix) ili hepatitis B cjepivom (Engerix B), na odvojenim mjestima aplikacije (drugi dio tijela, npr. druga ruka) tijekom iste posjete liječniku.

Cervarix možda neće postići optimalan učinak ako se primjeni s lijekovima koji potiskuju imunološki sustav.

U kliničkim ispitivanjima primjena oralnih kontraceptiva (npr. pilule) nije smanjila zaštitu postignutu cjepivom Cervarix.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, ako tijekom ciklusa cijepljenja nastupi trudnoća ili ako pokušavate zatrudnjeti, preporučuje se odgoditi ili prekinuti cijepljenje do završetka trudnoće.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije izgledno da će Cervarix utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, nemojte upravljati vozilima i strojevima ako se ne osjećate dobro.

Cervarix sadrži natrijev klorid

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Cervarix

Kako će se cjepivo primijeniti

Liječnik ili medicinska sestra dati će Cervarix injekcijom u mišić nadlaktice.

Koliko će se cjepiva primijeniti

Cervarix je namijenjen osobama od navršene 9. godine života nadalje.

Ukupan broj injekcija koje ćete primiti ovisi o Vašoj dobi u trenutku primjene prve injekcije.

Ako imate između 9 i 14 godina

Primit ćete 2 injekcije:

Prva injekcija: odabranoga dana

Druga injekcija: primjenjuje se između 5 i 13 mjeseci nakon prve injekcije

Ako imate 15 ili više godina

Primit ćete 3 injekcije:

Prva injekcija: odabranoga dana

Druga injekcija: 1 mjesec nakon prve injekcije

Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Po potrebi raspored cijepljenja može biti i fleksibilniji. Za više informacija o tome upitajte svog liječnika.

Ako dobijete prvu dozu cjepiva Cervarix, preporučuje se da se Cervarix (a ne neko drugo cjepivo protiv HPV) daje tijekom cijelog ciklusa cijepljenja.

Cjepivo se nikada ne smije dati u venu.

Cervarix se ne preporučuje za uporabu u djevojčica mlađih od 9 godina.

Ako propustite dozu

Važno je da slijedite upute svog liječnika ili medicinske sestre u vezi ponovnog dolaska radi cijepljenja. Ako zaboravite doći u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se s liječnikom.

Ako ne dovršite cijeli ciklus cijepljenja (dvije ili tri injekcije ovisno o vašoj dobi kod cijepljenja), možda nećete postići najbolji odgovor i dobiti najbolju zaštitu.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U kliničkim ispitivanjima s cjepivom Cervarix zabilježene su sljedeće nuspojave:

- ◆ Vrlo česte (nuspojave koje se mogu javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva):
 - bol ili neugoda na mjestu injiciranja
 - crvenilo ili oticanje na mjestu injiciranja
 - glavobolja
 - tupa bol u mišićima, osjetljivost ili slabost u mišićima (koji nisu posljedica vježbanja)
 - umor

- ◆ Česte (nuspojave koje se mogu javiti kod manje od 1 na 10, ali više od 1 na 100 doza cjepiva):
 - simptomi probavnog sustava uključujući mučninu, povraćanje, proljev i bol u trbuhu
 - svrbež, crveni osip kože, urtikarija
 - bol u zglobovima
 - vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Manje česte (nuspojave koje se mogu javiti kod manje od 1 na 100, ali više od 1 na 1000 doza cjepiva):
 - infekcije gornjih dišnih puteva (infekcija nosa, grla ili dušnika)
 - omaglica
 - ostale reakcije na mjestu primjene poput tvrde kvržice, trnaca ili utrnulosti

Nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja cjepiva Cervarix u promet:

- alergijske reakcije. One se mogu prepoznati po:
 - osipu ruku i nogu koji svrbi,
 - oticanju očiju i lica,
 - poteškoćama u disanju i gutanju,
 - iznenadnom padu tlaka i gubitku svijesti.Ove reakcije će se obično pojaviti prije napuštanja liječničke ordinacije. Međutim, ako Vaše dijete dobije sljedeće simptome hitno kontaktirajte liječnika!
- otečene žlijezde na vratu, u pazuhu ili preponama
- nesvjestica ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Cervarix**

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cervarix sadrži

- Djelatne tvari su:

humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3,4}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV

² s adjuvansom AS04, koji sadržava:
3-*O*-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL)³ 50 mikrograma

³ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (Al(OH)₃) ukupno 0,5 mgAl³⁺

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih virusima sličnih čestica proizveden tehnologijom rekombinantne DNA sustavom ekspresije bakulovirusa koji koristi Hi-5 Rix4446 stanice dobivene iz insekta *Trichoplusia ni*.

- Drugi sastojci su: natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH₂PO₄·2 H₂O) i voda za injekcije.

Kako Cervarix izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Cervarix je mutna bijela suspenzija.

Cervarix je dostupan u napunjenim štrcaljkama (0,5 ml) s ili bez igala u pakiranjima od 1 i 10.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

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

Česká republika

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

gskcyprus@gsk.com

info.produkt@gsk.com

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nakon što je Cervarix izvađen iz hladnjaka treba se primijeniti što je prije moguće. Međutim, dokazana je stabilnost pri čuvanju izvan hladnjakado 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C ili do 1 dan na temperaturi između 25°C i 37°C. Ako se ne upotrijebi do kraja tog razdoblja, cjepivo treba baciti.

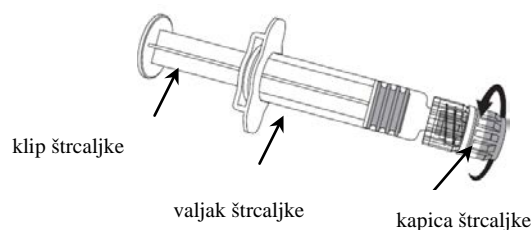
Tijekom čuvanja može se pojaviti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. To ne predstavlja znak kvarenja.

Sadržaj štrcaljke treba i prije i nakon protresanja vizualno ispitati na eventualno prisustvo stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda cjepiva prije primjene. U slučaju uočavanja takvih pojava, odbacite cjepivo.

Cjepivo treba dobro protresti prije primjene.

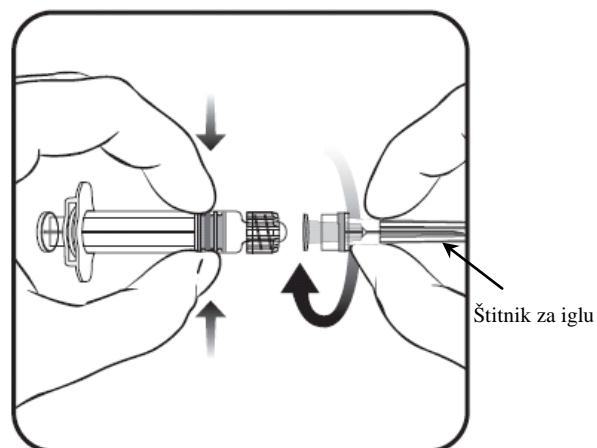
Upute za upotrebu cjepiva u napunjenoj štrcaljki:

1. Držeći **valjak** štrcaljke u jednoj ruci (izbjegavajte držanje za klip štrcaljke) odvrnite kavicu štrcaljke okrećući je suprotno kretanju kazaljke na satu.



2. Pričvrstite iglu na štrcaljku okrećući iglu u smjeru kretanja kazaljke na satu dok ne osjetite da je učvršćena.

3. Skinite štitnik za iglu, koji katkad može biti jače pričvršćen.



4. Primijenite cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.