

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cervarix suspensija injekcijām

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) satur:

| | |
|---|----------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. L1 tipa proteīnu ^{2,3,4} | 20 mikrogramus |
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. L1 tipa proteīnu ^{2,3,4} | 20 mikrogramus |

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV

²ar AS04 adjuvanta sistēmu, kas satur:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -dezacil-4'-monofosforila A lipīdu (MPL) ³ | 50 mikrogramus |
|---|----------------|

| | |
|--|-------------------------------------|
| ³ adsorbēta uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |
|--|-------------------------------------|

⁴L1 proteīns neinfekciozu, vīrusam līdzīgu daļiņu (*virus like particles*, VLP) veidā, ko ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot Bakulovīrusa ekspresijas sistēmu, kurā izmantotas no *Trichoplusia ni* iegūtas Hi-5 Rix4446 šūnas

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Duļķaina, balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cervarix ir vakcīna lietošanai no 9 gadu vecuma anālās atveres un dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres) pirmsvēža bojājumu un dzemdes kakla un anālās atveres vēža, ko izraisījuši noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi, profilaksei. Svarīgu informāciju par datiem attiecībā uz šo indikāciju skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Cervarix jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Vakcinēšanas grafiks ir atkarīgs no personas vecuma.

| Vecums pirmās injekcijas laikā | Imunizācija un tās grafiks |
|--------------------------------|--|
| 9 -14 gadi* | Divas 0,5 ml devas. Otrā devu ievada 5 – 13 mēnešus pēc pirmās devas |
| No 15 gadu vecuma | Trīs 0,5 ml devas 0., 1. un 6. mēnesī** |

* Ja vakcīnas otrā deva ir ievadīta agrāk nekā pagājuši 5 mēneši pēc pirmās devas, vienmēr jāievada trešā deva.

** Ja nepieciešams elastīgāks vakcinācijas grafiks, otro devu var ievadīt 1 – 2,5 mēnešus pēc pirmās devas un trešo devu var ievadīt 5 – 12 mēnešus pēc pirmās devas.

Papildu balstdevas nepieciešamība nav noskaidrota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Indivīdiem, kuri saņem pirmo Cervarix devu, ieteicams pabeigt pilnu vakcinācijas kursu ar Cervarix (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (bērni līdz 9 gadu vecumam)

Cervarix nav ieteicams lietot bērniem līdz 9 gadu vecumam datu trūkuma dēļ par lietošanas drošumu un imunogenitāti šajā vecuma grupā.

Ievadīšanas veids

Cervarix jāievada intramuskulārā injekcijā deltveida muskuļa apvidū (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Cervarix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Dati par subkutānu Cervarix ievadīšanu nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Cervarix jāievada vienlaicīgi ar kādu citu injicējamu vakcīnu, šīs vakcīnas vienmēr jāievada dažādās injekciju vietās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā jebkuru injicējamu vakcīnu ievadīšanas gadījumā, vienmēr jābūt nekavējoties pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai reti iespējamo anafilaktisko reakciju gadījumam pēc vakcīnas ievadīšanas.

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu iespējama sinkope (ģībšana), īpaši pusaudžiem. Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai manipulāciju veiktu vietā, kur nav iespējams savainojums samaņas zaudēšanas gadījumā.

Cervarix ievadīšana jāatliek indivīdiem, kuriem ir akūta smaga slimība ar drudzi. Taču viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav kontrindikācija imunizācijai.

Šo vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Nav pieejami dati par subkutānu Cervarix ievadīšanu.

Tāpat kā citu intramuskulāri ievadāmu vakcīnu lietošanas gadījumā, arī Cervarix uzmanīgi lietojams indivīdiem ar trombocitopēniju vai kādiem citiem koagulācijas traucējumiem, jo pēc intramuskulāras ievadīšanas šiem indivīdiem iespējama asiņošana.

Tāpat kā jebkuru vakcīnu ievadīšanas gadījumā, visiem vakcinētajiem var nebūt aizsargājoša imūna atbildes reakcija.

Cervarix aizsargās tikai pret 16. un 18. HPV tipa izraisītām slimībām un zināmā mērā pret slimībām, ko izraisījuši citi onkogēni HPV tipi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc jāturpina atbilstoši izsargāties no seksuāli transmisīvām slimībām.

Šī vakcīna paredzēta tikai profilaktiskai lietošanai, tā neiedarbojas pret aktīvu HPV infekciju vai pierādītu klīnisku slimību. Šai vakcīnai nav pierādīta terapeitiska darbība. Tāpēc vakcīna nav indicēta dzemdes kakla vēža vai dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN) ārstēšanai. Tā nav paredzēta arī citu bojājumu, kuru izcelsmē ir pierādīta HPV nozīme, vai jau esošas HPV infekcijas ar vakcīnas vai nevakcīnas tipiem progresēšanas profilaksei (skatīt 5.1. apakšpunktu "Efektivitāte sievietēm ar HPV-16 vai HPV-18 infekcijas pazīmēm pētījuma sākumā.").

Vakcinēšana neaizstāj regulārus dzemdes kakla izmeklējumus. Neviena vakcīna nav 100% efektīva, un Cervarix nenodrošinās aizsardzību pret visiem HPV tipiem vai pret jau esošu HPV infekciju, tāpēc regulāri dzemdes kakla izmeklējumi joprojām ir ļoti svarīgi, un tie jāveic saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Aizsardzības ilgums nav pilnīgi noskaidrots. Revakcinācijas devas(u) ievadīšanas laiks un nepieciešamība nav noskaidrota.

Izņemot sievietes ar asimptomātisku cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, par kurām ir pieejami ierobežoti imunogenitātes dati (skatīt 5.1. apakšpunktu), nav datu par Cervarix lietošanu indivīdiem ar pavājinātu imunitāti, piemēram, pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju. Šiem indivīdiem nevar izslēgt nepietiekamu imūno atbildes reakciju – tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā.

Nav datu par lietošanas drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu iespējamu Cervarix un citu HPV vakcīnu savstarpēju aizstāšanu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

No visiem klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti indivīdi, kuri pēdējos 3 mēnešos pirms pirmās vakcīnas ievadīšanas bija saņēmuši imūnglobulīnu vai no asinīm iegūtus preparātus.

Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar citām kombinētām, revakcinācijai paredzētām vakcīnām, kas satur difterijas (d), tetanusa (T) un garā klepus [acelulāra] (pa) komponentus ar vai bez inaktivēta poliomiēlīta vīrusa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcīnām), nerodoties klīniski nozīmīgai mijiedarbībai ar antivielu atbildes reakciju pret jebkuru no katras vakcīnas komponentiem. Secīgi ievadot kombinēto dTpa-IPV un Cervarix pēc viena mēneša, bija vērojama tendence uz zemākiem anti-HPV-16 un anti-HPV-18 ģeometriskajiem vidējiem titriem (*Geometric Mean Titres*, GMT), salīdzinot ar Cervarix vienu pašu. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar kombinēto A hepatīta (inaktivēto) un B hepatīta (rDNS) vakcīnu (Twinrix) vai ar B hepatīta (rDNS) vakcīnu (Engerix B).

Nav konstatēts, ka Cervarix ievadīšana vienlaikus ar Twinrix klīniski nozīmīgi traucētu antivielu atbildes reakcijai pret HPV un A hepatīta antigēniem. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ģeometriskā

vidējā anti-HBs antivielu koncentrācija bija ievērojami mazāka, taču šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms, jo seroloģiskās aizsardzības indekss nemainījās. Individu daļa, kuri sasniedza anti-HBs ≥ 10 mSV/ml, bija 98,3% vienlaicīgi veiktas vakcinācijas gadījumā un 100%, vakcinējot tikai ar Twinrix. Līdzīgi rezultāti tika novēroti, Cervarix ievadot vienlaikus ar Engerix B, kad 97,9% individu sasniedza anti-HBs ≥ 10 mSV/ml, salīdzinot ar 100%, vakcinējot tikai ar Engerix B.

Ja Cervarix jāievada vienlaikus ar citu injicējamo vācēnu, vācēnas vienmēr jāievada atsevišķās injekciju vietās.

Lietošana kopā ar hormonāliem pretapaugļošanās līdzekļiem

Klīniskos pētījumos aptuveni 60% sieviešu, kuras saņēma Cervarix, lietoja hormonālus pretapaugļošanās līdzekļus. Nav nekādu pierādījumu, ka hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu lietošana ietekmē Cervarix efektivitāti.

Lietošana kopā ar sistēmiskiem imūnsupresīviem līdzekļiem

Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti specifiski vācēnas pētījumi grūtniecēm. Dati par grūtniecēm, kas apkopoti grūtniecības reģistros, epidemioloģiskajos pētījumos un pēc nejaušas lietošanas grūtniecības laikā klīniskajos pētījumos, nav pietiekami, lai secinātu, vai vācēnācija ar Cervarix ietekmē nevēlama grūtniecības iznākuma, arī spontānā aborta, risku.

Taču klīniskās izstrādes programmas laikā tika ziņots kopumā par 10 476 grūtniecības gadījumiem, to vidū 5387 sievietēm, kuras bija saņēmušas Cervarix. Kopumā grūtnieču daļa, kurām bija specifiski iznākumi (t. i., normāls bērns, patoloģisks bērns, to vidū ar iedzimtām krolībām, priekšlaicīgas dzemdības, kā arī spontānais aborts), ārstēšanas grupās bija vienāda.

Pētījumi dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz fertilitāti, grūtniecību, embrija / augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības apsvērumu dēļ vēlams izvairīties no Cervarix lietošanas grūtniecības laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, vācēnāciju ieteicams atlikt vai pārtraukt līdz laikam, kad grūtniecība būs beigusies.

Barošana ar krūti

Klīniskos pētījumos nav pārbaudīta Cervarix ietekme uz zīdīto bērnu, ja vācēna tiek ievadīta mātei.

Cervarix drīkst lietot zīdīšanas periodā tikai tad, ja iespējamie ieguvumi atsver iespējamo risku.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā „Nevēlamās blakusparādības” minētajām reakcijām var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļautas 10 – 72 gadus vecas meitenes un sievietes (no kurām 79,2% bija 10 – 25 gadus vecas iekļaušanas brīdī), Cervarix tika ievadīts 16 142 sievietēm, bet 13 811 sievietes saņēma kontroles preparātu. Šos pētījumu dalībniekus novēroja attiecībā uz smagu blakusparādību rašanos visā pētījuma laikā. Iepriekš definētā dalībnieku apakšgrupā (Cervarix = 8130 pret kontroles preparātu = 5786) blakusparādības tika vērotas 30 dienas pēc katras injekcijas. Divos klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļauti 10 – 18 gadus veci vīrieši, 2617 vīrieši saņēma Cervarix, un viņus novēroja, veicot aktīvu drošuma uzraudzību.

Pēc vakcīnas ievadīšanas visbiežāk novērotās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā, kas radās 78% gadījumu no visu devu ievadīšanas. Vairums šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas un nebija ilgstošas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Par vismaz iespējami ar vakcināciju saistītām uzskatītās blakusparādības iedalītas pēc to biežuma.

Biežums tika apzīmēts šādi:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Biežums | Nevēlamās blakusparādības |
|---|-------------|---|
| Klīniskie pētījumi | | |
| Infekcijas un infestācijas | Retāk | Augšējo elpceļu infekcija |
| Nervu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | Galvassāpes |
| | Retāk | Reibonis |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Bieži | Kuņģa-zarnu trakta simptomi, tai skaitā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Bieži | Nieze, izsitumi, nātrene |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Ļoti bieži | Mialģija |
| | Bieži | Artralģija |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti bieži | Reakcijas injekcijas vietā, tai skaitā sāpes, apsārtums, pietūkums; nogurums |
| | Bieži | Drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) |
| | Retāk | Citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sacietējums, vietēja parestēzija |
| Pēcregistrācijas pieredze | | |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Limfadenopātija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Alerģiskas reakcijas (arī anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas), angioedēma |
| Nervu sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Sinkope vai vazovagālas reakcijas uz injekciju, reizēm kopā ar toniski-kloniskām kustībām (skatīt 4.4. apakšpunktu) |

* Par šiem traucējumiem ziņots spontāni, tāpēc nav iespējams ticami noskaidrot to biežumu

Klīniskos pētījumos, salīdzinot ar pacientēm, kam onkogēnā HPV DNS analīzes rezultāts bija negatīvs vai kas bija HPV-16 un HPV-18 antivielu seronegatīvas, pacientēm ar pārciestu vai esošu HPV infekciju novēroja līdzīgu drošuma aprakstu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, papilomas vīrusu vakcīnas, ATĶ kods J07BM02

Darbības mehānisms

Cervarix ir neinfekcioza rekombinanta vakcīna ar adjuvantu, kas izgatavota no ļoti attīrītām vīrusam līdzīgām onkogēnā HPV 16. un 18. tipa galvenā kapsīdas L1 proteīna daļiņām (*virus-like particles* - VLP). VLP nesatur vīrusa DNS, tāpēc tās nevar inficēt šūnas, vairoties vai izraisīt slimību. Pētījumos dzīvniekiem konstatēts, ka L1 VLP vakcīnas efektivitāti lielā mērā nosaka humorālās imūnās atbildreakcijas attīstība.

Tiek lēsts, ka HPV-16 un HPV-18 izraisa aptuveni 70% dzemdes kakla vēža gadījumu, 90% anālās atveres vēža gadījumu, 70% ar HPV saistītu augstas pakāpes vulvas un maksts intraepiteliālo jaunveidojumu gadījumu un 78% ar HPV saistītu augstas pakāpes anālās atveres (AIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu gadījumu.

Arī citi onkogēni HPV tipi var izraisīt anālās atveres un dzimumorgānu ļaundabīgus audzējus (aptuveni 30%). HPV 45., -31. un -33. tips ir 3 nevakcīnas HPV tipi, kas biežāk tiek atklāti plakanšūnu dzemdes kakla vēža (12,1%) un adenokarcinomas (8,5%) gadījumā.

Termins “anālās atveres un dzimumorgānu pirmsvēža bojājumi” 4.1. apakšpunktā atbilst augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliāliem jaunveidojumiem (CIN2/3), augstas pakāpes vulvas intraepiteliālajiem jaunveidojumiem (VIN2/3), augstas pakāpes maksts intraepiteliālajiem jaunveidojumiem (VaIN2/3) un augstas pakāpes anālās atveres intraepiteliālajiem jaunveidojumiem (AIN 2/3).

Klīniskie pētījumi

Klīniskā efektivitāte 15 – 25 gadus vecām sievietēm

Cervarix efektivitāte tika novērtēta divos kontrolētos, dubultmaskētos, randomizētos II un III fāzes klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas kopumā 19 778 sievietes vecumā no 15 līdz 25 gadiem.

II fāzes pētījumā (pētījums 001/007) bija iekļautas tikai sievietes, kurām:

- pārbaudēs bija negatīvs rezultāts uz onkogēno 16., 18., 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., 59., 66. un 68. tipa HPV DNS;
- bija seronegatīvas uz HPV=16 un HPV-18 un
- bija normāla citoloģija.

Primārais efektivitātes vērtētais raksturlielums bija gadījuma inficēšanās ar HPV-16 un/vai HPV-18. 12 mēnešu ilga persistējoša infekcija tika novērtēta kā papildu efektivitātes vērtētais raksturlielums.

III fāzes pētījumā (pētījums 008) bija iekļautas sievietes, kurām nebija veikts iepriekšējs skrīnings uz HPV infekcijas esamību, t. i., neatkarīgi no sākotnējās citoloģijas un HPV seroloģiskā un DNS

stāvokļa. Primārais efektivitātes vērtētais raksturlielums bija CIN2+, kas saistīts ar HPV-16 un/vai HPV-18 (HPV-16/18). 2. un 3. pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālie jaunveidojumi (CIN) (CIN2/3) un dzemdes kakla adenokarcinoma *in situ* (AIS) klīniskajos pētījumos tika izmantota kā dzemdes kakla vēža surogātmarķieri. Sekundārie vērtētie raksturlielumi ietvēra 6 un 12 mēnešu persistējošu infekciju.

Pierādīts, ka arī persistējoša infekcija, kas ilgst vismaz 6 mēnešus, 15 – 25 gadus vecām sievietēm ir atbilstošs dzemdes kakla vēža surogātmarķieris.

Profilaktiskā efektivitāte pret HPV-16/18 ar onkogēniem HPV tiem iepriekš neinficētā populācijā

Pētījumā 001 sievietes (N=1113) tika vakcinētas, efektivitāte tika novērtēta līdz 27. mēnesim. Sieviešu apakšgrupa (N=776), kas tika vakcinētas pētījumā 001, pētījumā 007 tika novērotas līdz 6,4 gadus ilgi (apmēram 77 mēnešus) pēc pirmās devas (vidējā novērošana 5,9 gadi). Pētījuma 001 kontrolgrupā bija pieci 12 mēnešu ilgas HPV-16/18 infekcijas gadījumi (4 HPV-16; 1 HPV-18) un vakcīnas grupā bija viens HPV-16 gadījums. Pētījumā 007 Cervarix efektivitāte pret 12 mēnešu persistējošu HPV-16/18 infekciju bija 100% (95% TI: 80,5; 100). Bija sešpadsmit persistējošas HPV-16 infekcijas gadījumi un pieci persistējošas HPV-18 infekcijas gadījumi – visi kontrolgrupā.

Pētījumā HPV-023 Brazīlijas grupas personas (N=437) no pētījuma 001/007 tika novērotas vidēji 8,9 gadus (standartnovirze 0,4 gadi) pēc pirmās devas. Pētījuma HPV-023 vakcīnas grupā, pabeidzot pētījumu, nebija infekcijas vai histopatoloģisku bojājumu gadījumu, kas saistīti ar HPV-16 vai HPV-18. Placebo grupā 4 gadījumos bija 6 mēnešu persistējoša infekcija un 1 gadījumā – 12 mēnešu persistējoša infekcija. Pētījumā nebija iespējams parādīt atšķirību starp vakcīnas un placebo grupu attiecībā uz šiem galauztādījumiem.

Profilaktiskā efektivitāte pret HPV-16/18 ar HPV-16 un/vai HPV-18 neinficētām sievietēm

Pētījumā HPV-008 primārās efektivitātes analīzes tika veiktas protokolam atbilstošā grupā (*According to Protocol* - ATP grupa: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas un ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī un DNS negatīvas 6. mēnesī attiecībā uz tiem HPV tiem, kas tiek analizēti). Šajā grupā bija sievietes ar normālu vai zemas pakāpes citoloģiju sākumā, un netika iekļautas tikai sievietes ar augstas pakāpes citoloģiju (0,5% kopējās populācijas). Gadījumu skaitīšana ATP grupā sākās 1. dienā pēc trešās vakcīnas devas ievadīšanas.

Kopumā 74% iekļauto sieviešu nekad nebija inficētas ar HPV-16 un HPV-18 (t. i., DNS negatīvas un seronegatīvas iekļaušanas brīdī pētījumā).

Veiktas divas pētījuma HPV-008 analīzes – notikuma ierosināta analīze, kas veikta, kad ATP grupā tika sasniegti vismaz 36 CIN2+ gadījumi, kas saistīti ar HPV-16/18, un pētījuma nobeiguma analīze.

Vakcīnas efektivitāte pret primāro vērtēto galauztādījumu CIN2+ pētījuma beigās parādīta 1. tabulā. Papildanalīzē tika vērtēta Cervarix efektivitāte pret CIN3+, kas saistīta ar HPV-16/18.

1. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (ATP grupa)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | ATP grupa ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Kontrolpreparāts (N = 7305) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7; 98,4) |
| CIN3 + | 2 | 24 | 91,7% (66,6; 99,1) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) ATP: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī, un DNS negatīvas 6. mēnesī uz attiecīgajiem HPV tipiem (HPV-16 vai HPV-18)
(²) ietver četrus CIN2+ un divus CIN3+ gadījumus, kad bojājumā tika atklāts cits onkogēns HPV tips vienlaikus ar HPV-16 vai HPV-18. Šie gadījumi nav ietverti HPV tipa piešķiršanas analīzē (skatīt zem tabulas).
(³) vidējais novērošanas ilgums ir 40 mēnešu pēc 3. devas

Notikuma ierosinātā analīzē efektivitāte bija 92,9% (96,1% TI: 79,9; 98,3) pret CIN2+ un 80% (96,1% TI: 0,3; 98,1) pret CIN3+. Turklāt individuāli tika pierādīta statistiski nozīmīga vakcīnas efektivitāte pret CIN2+ saistībā ar HPV-16 un HPV-18.

Turpmākajos multiplu HPV tipu gadījumu izmeklējumos tika ņemts vērā HPV tips, ko atklāja ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) vismaz vienā no diviem iepriekšējiem citoloģijas paraugiem, papildus tiem, kas atklāti bojājumā, lai atšķirtu to HPV tipu(-s), kas vistīcāmāk izraisa bojājumu (HPV tipa piešķiršana). Šajā *post-hoc* analīzē netika ietverti gadījumi (vakcīnas grupā un kontrolgrupā), kas tika uzskatīti par cēloniski saistītiem ar HPV-16 vai HPV-18 infekciju, kas iegūta pētījuma laikā.

Pamatojoties uz HPV tipa piešķiršanas *post-hoc* analīzi, pētījuma nobeiguma analīzē bija 1 CIN2+ gadījums vakcīnas grupā, salīdzinot ar 92 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 98,9% (95% TI: 93,8; 100)), un nebija neviena CIN3+ gadījuma vakcīnas grupā, salīdzinot ar 22 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 100% (95% TI: 81,8; 100)).

Notikuma ierosinātā analīzē ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1 saistībā ar HPV 16/18 bija 94,1% (96,1% TI: 83,4; 98,5). ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1+ saistībā ar HPV 16/18 bija 91,7% (96,1% TI: 82,4; 96,7). Pētījuma nobeiguma analīzē ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1 saistībā ar HPV 16/18, bija 92,8% (95% TI: 87,1; 96,4).

Pētījuma noslēguma analīzes laikā ar HPV-16 vai HPV-18 saistītā ATP kohortā bija 2 VIN2+ vai VaIN2+ gadījumi vakcīnas grupā un 7 gadījumi kontroles grupā. Pētījums nebija tā plānots, lai varētu pierādīt atšķirību starp vakcīnas un kontroles grupu attiecībā uz šiem kritērijiem.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem (6 mēnešus un 12 mēnešus persistējoša infekcija), kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti ATP grupā, parādīti 2. tabulā.

2. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (ATP grupa)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | ATP grupa ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Kontrolpreparāts (N = 7305) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n/N | n/N | |
| 6 mēnešus ilga infekcija | 35/7182 | 588/7137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| 12 mēnešus ilga infekcija | 26/7082 | 354/7038 | 92,9% (89,4;95,4) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) ATP: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī, un DNS negatīvas 6. mēnesī uz attiecīgajiem HPV tipiem (HPV-16 vai HPV-18)
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 40 mēnešu pēc 3. Devas

Efektivitātes rezultāti notikumu ierosinātajā analīzē bija 94,3% (96,1% TI: 91,5; 96,3) pret 6 mēnešus ilgu infekciju un 91,4% (96,1% TI: 89,4; 95,4) pret 12 mēnešus ilgu infekciju.

Efektivitāte pret HPV-16/18 sievietēm ar HPV-16 vai HPV-18 infekcijas pierādījumiem iekļaušanas brīdī pētījumā

Nebija nekādu pierādījumu par aizsardzību pret slimību, ko izraisījuši HPV tipi, pret kuriem pētāmās personas bija HPV DNS pozitīvas iekļaušanas brīdī pētījumā. Taču indivīdi, kuri jau pirms vakcinēšanas bija inficēti (HPV DNS pozitīvi) ar vienu no HPV tipiem, kas saistīti ar vakcīnu, bija aizsargāti pret klīnisku slimību, ko izraisa cits vakcīnas HPV tips.

Efektivitāte pret 16. un 18. HPV tipu sievietēm neatkarīgi no esošas vai pārciestas infekcijas vai slimības

Kopējā vakcinēto grupā (*Total Vaccinated Cohort; TVC*) bija iekļautas visas pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu neatkarīgi no viņu sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa. Šajā grupā bija sievietes gan ar esošu un/vai agrāku HPV infekciju, gan bez tās. Gadījumu skaitīšana TVC sākās 1. dienā pēc pirmās devas ievadīšanas. TVC aprēķinātā efektivitāte ir mazāka, jo šajā grupā ir sievietes ar jau esošu infekciju/bojājumiem, ko Cervarix, kā paredzams, neietekmē. TVC var aptuveni atbilst kopējai 15 – 25 gadus vecu sieviešu populācijai.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti TVC, parādīta 3. tabulā.

3. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (TVC)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | TVC ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8694) | Kontrolpreparāts (N = 8708) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6; 69,5) |
| CIN3 + | 51 | 94 | 45,7% (22,9; 62,2) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) TVC: ietver visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēmušas vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa sākumā. Šajā grupā iekļautas sievietes ar jau iepriekš esošām infekcijām/bojājumiem
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem (6 mēnešus un 12 mēnešus persistējoša infekcija), kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti TVC, parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (TVC)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | TVC ⁽¹⁾ | | |
|--|---|-------------------------|-----------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix n/N | Kontrolpreparāts n/N | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| 6 mēnešus persistējoša infekcija | 504/8863 | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8) |
| 12 mēnešus persistējoša infekcija | 335/8648 | 767/8671 | 57,5% (51,7;62,8) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) TVC: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa.
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Vispārējā vakcīnas ietekme uz dzemdes kakla HPV slimības slogu

HPV-008 pētījumā augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumu sastopamība tika salīdzināta placebo un vakcīnas grupā neatkarīgi no HPV DNS tipa bojājumā. TVC un TVC-iekriekš neinficētu sieviešu grupā vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās tika pierādīta salīdzinājumā ar augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem (5. tabula).

TVC-iekriekš neinficētu sieviešu grupa ir TVC apakšgrupa, kurā ir sievietes ar normālu citoloģiju, kuras sākotnēji bija HPV DNS negatīvas uz 14 onkogēniem HPV tipiem un seronegatīvas uz HPV-16 un HPV-18.

5. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem neatkarīgi no HPV DNS tipa bojājumā

| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽³⁾ | | | | Efektivitāte (%; 95% TI) |
|---|---|----------|------------------|----------|-----------------------------|
| | Cervarix | | Kontrolpreparāts | | |
| | N | Gadījumi | N | Gadījumi | |
| CIN2+ | | | | | |
| TVC iekriekš neinficētu sieviešu grupa ⁽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 iekriekš neinficētu sieviešu grupa ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2% (78,9; 98,7) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6% (28,8; 58,7) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
(¹) TVC iekriekš neinficētu sieviešu grupa: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu), kurām bija normāla citoloģija un kuras sākotnēji bija HPV DNS negatīvas uz 14 onkogēniem HPV tipiem un seronegatīvas uz HPV-16 un HPV-18.
(²) TVC: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa.
(³) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Pētījuma nobeiguma analīzē Cervarix samazināja noteiktas dzemdes kakla terapijas procedūras (ietver cilpas elektroķirurģisko ekscīzijas procedūru [*loop electrosurgical excision procedure* - LEEP], aukstā

naža Cone un lāzerprocedūras) par 70,2% (95% TI: 57,8; 79,3) TVC-iepriekš neinficētu sieviešu grupā un par 33,2% (95% TI: 20,8; 43,7) TVC grupā.

Krusteniskās aizsardzības efektivitāte

Cervarix krusteniskās aizsardzības efektivitāte pret histopatoloģiskajiem un viroloģiskajiem galauzstādījumiem (persistējoša infekcija) tika vērtēta pētījumā HPV-008 12 nevakcīnas onkogēniem HPV tipiem. Pētījums nebija pietiekami apjomīgs, lai vērtētu efektivitāti pret atsevišķa HPV tipa izraisītu slimību. Primārā vērtētā galauzstādījuma analīzi ietekmēja vairākas vienlaicīgas infekcijas CIN2+ bojājumos. Atšķirībā no histopatoloģiskajiem vērtētajiem galauzstādījumiem, viroloģiskos vērtētos galauzstādījumus mazāk iespaido vairākas infekcijas bojājumā.

HPV-31, 33 un 45 bija nemainīga krustotā aizsardzība 6 mēnešu persistējošas infekcijas un CIN2+ galauzstādījumos visās pētījuma grupās.

Pētījuma nobeigumā vakcīnas efektivitāte pret 6 mēnešus persistējošu infekciju un CIN2+, kas saistīta ar atsevišķiem nevakcīnas onkogēniem HPV tipiem, parādīta 6. tabulā (ATP grupa).

6. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret nevakcīnas onkogēniem HPV tiem

| ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|----------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------------------------|
| HPV tips | 6 mēnešus persistējoša infekcija | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Kontrolpr eparāts | Efektivitāte (%; 95% TI) | Cervarix | Kontrolpr eparāts | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n | n | | n | n | |
| Ar HPV-16 saistīti tipi (A9 sugas) | | | | | | |
| 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) |
| Ar HPV-18 saistīti tipi (A7 sugas) | | | | | | |
| 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) |
| Citi tipi | | | | | | |
| 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= gadījumu skaits | | | | | | |
| ⁽¹⁾ ATP: iekļautas sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, bija DNS negatīvas 0. mēnesī un 6. mēnesī pret atbilstošo HPV tipu. | | | | | | |
| Tika aprēķinātas ticamības intervāla robežas attiecībā uz vakcīnas efektivitāti. Kad tika iekļauta vērtība “nulle”, t. i., kad apakšējā TI robeža ir <0, efektivitāte netiek uzskatīta par statistiski nozīmīgu. | | | | | | |
| Efektivitāte pret CIN3 tika parādīta tikai attiecībā uz HPV-31, un nebija pierādījumu par aizsardzību pret AIS vai jebkādu no HPV tiem. | | | | | | |

Klīniskā efektivitāte 26 gadus vecām un vecākām sievietēm

Cervarix efektivitāte tika vērtēta dubultmaskētā, randomizētā, III fāzes klīniskā pētījumā (HPV-015), kurā kopā piedalījās 5778 sievietes 26 – 72 gadu vecumā (mediāna: 37,0 gadi). Pētījums tika veikts Ziemeļamerikā, Latīņamerikā, Āzijas un Klusā okeāna reģionā un Eiropā. Galīgā analīze tika veikta pētījuma beigās – 7 gadus pēc 1. vakcinācijas.

Primārais vērtētais raksturlielums bija virusoloģiskā un histopatoloģiskā vērtētā raksturlieluma kombinācija: ar HPV-16/18 saistīta 6 mēnešu infekcijas saglabāšanās un/vai CIN1+. Efektivitātes primārās analīzes tika veiktas ATP grupā attiecībā uz efektivitāti un TVC grupā, kas ietvēra apakšgrupu, kurā līdz 15% bija sievietes, kam anamnēzē bija ar HPV saistīta infekcija vai slimība (definēta kā divas vai vairāk uztriepes ar patoloģiju pēc kārtas, novirze kolposkopijā vai dzemdes kakla biopsijā vai ārstēšana pēc konstatētas patoloģijas uztriepē vai kolposkopijā). Šīs apakšgrupas iekļaušana ļāva novērtēt profilakses efektivitāti populācijā, ko uzskata par reālos apstākļus atspoguļojošu, jo pieaugušas sievietes ir tā vecuma grupa, kam parasti tiek veikts dzemdes kakla skrīnings.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma nobeigumā apkopota turpmāk tabulā.

Nav nekādu pierādījumu, vai persistējošas infekcijas, kas ilgst vismaz 6 mēnešus, novēršana sievietēm no 26 gadu vecuma ir atbilstošs dzemdes kakla vēža profilakses surogātmarķieris.

7. tabula. Vakcīnas efektivitāte pētījuma HPV-015 nobeigumā

| Vērtētais raksturlielums | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|--|--------------------|--------------|------------------------------|--------------------|--------------|------------------------------|
| | Cervarix | Kontrolgrupa | Efektivitāte % (96,2% TI) | Cervarix | Kontrolgrupa | Efektivitāte % (96,2% TI) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| HPV-16/18 | | | | | | |
| 6M PI un/vai 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 tikai pētāmām personām, kas bija sākotnēji seropozitīvas | 3/851 | 13/837 | 78% (15,0; 96,4) | 42/1211 | 65/1192 | 38,7% (6,3; 60,4) |
| Krusteniskās aizsardzības efektivitāte | | | | | | |
| 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) |
| N= pētāmo personu skaits katrā grupā n= pētāmo personu skaits katrā grupā, kas ziņoja par vismaz vienu notikumu 6M PI = 6 mēnešus persistējoša infekcija TI = ticamības intervāls ASC-US= nenosakāma nozīmīguma atipiskas šūnas (novirze citoloģijā) ⁽¹⁾ 3 vakcīnas devas, DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī (ja vien nav norādīts) un DNS negatīvas 6. mēnesī attiecībā uz konkrēto HPV tipu (HPV-16 un/vai HPV-18) ⁽²⁾ vismaz viena vakcīnas deva neatkarīgi no HPV DNS un seroloģiskā statusa (ja vien nav norādīts) 0. mēnesī. Ietver 15% pētāmo personu ar HPV slimību/infekciju anamnēzē | | | | | | |

Ar onkogēniem, vakcīnā neiekļautiem tipiem saistītā efektivitāte pret \geq ASC-US (novirzes citoloģijā) bija 37,2% (96,2% TI [21,3; 50,1]) (ATP).

Efektivitāte pret CIN1+ neatkarīgi no HPV tipa, kas noteikts bojājumā, bija 22,9% (96,2% TI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nebija nekādu pierādījumu par aizsardzību pret HPV izraisītu slimību 25 gadus vecām un vecākām pētāmām personām, kas iekļaušanas brīdī pētījumā bija DNS pozitīvas un/vai ar novirzēm citoloģijā.

Imunogenitāte

Imūnā atbildes reakcija pret Cervarix pēc primārā vakcinācijas kursa

HPV vakcīnu lietošanas gadījumā nav noskaidrots minimālais antivielu līmenis, kas saistīts ar aizsardzību pret 2. vai 3. pakāpes CIN vai pret ilgstošu infekciju, kas saistīta ar vakcīnas HPV tiem.

Antivielu atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 tika noteikta, izmantojot pret tipu specifisku tiešo ELISA (2. versija, *MedImmune* metodoloģija, modificēts GSK), kas, kā pierādīts, cieši korelē ar uz pseidovirioniem balstītu neitralizācijas pārbaudi (PBNA).

Cervarix trīs devu izraisīta imunogenitāte tika novērtēta 5465 sievietēm vecumā no 9 līdz 55 gadiem un vairāk nekā 800 vīriešiem vecumā no 10 līdz 18 gadiem.

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 99% sākotnēji seronegatīviem subjektiem notika serokonversija gan pret HPV 16., gan 18. tipu vienu mēnesi pēc trešās devas. Vakcīnas ierosinātie IgG ģeometriskie vidējie titri (*Geometric Mean Titres*, GMT) bija daudz lielāki par titriem, kas novēroti sievietēm, kas iepriekš bija inficētas, bet kurām bija izzudusi HPV infekcija (dabiska infekcija). Sākotnēji seropozitīvi un seronegatīvi subjekti pēc vakcinācijas sasniedza vienādus titrus.

Imūnās atbildes reakcijas saglabāšanās pret Cervarix

Pētījumā 001/007 (kurā piedalījās vakcinācijas brīdī 15 – 25 gadus vecas sievietes) tika novērtēta imūnā atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 līdz 76 mēnešiem pēc vakcīnas pirmās devas ievadīšanas. Pētījumā 023 (kas ir daļa no pētījuma 001/007) imūnās atbildes novērtēšanu turpināja līdz 113. mēnesim. 92 indivīdiem vakcīnas grupā bija imunogenitātes dati [M107-M113] intervālā pēc vakcīnas pirmās devas ar vidējo novērošanas ilgumu 8,9 gadi. No šiem indivīdiem 100% (95% TI: 96,1;100) saglabājās seropozitivitāte attiecībā uz HPV-16 un HPV-18, izmantojot ELISA pārbaudes metodi.

Vakcīnas ierosinātie IgG GMT gan HPV-16, gan HPV-18 maksimumu sasniedza 7. mēnesī un tad pazeminājās un sasniedza platu no 18. mēneša līdz [M107-M113] intervālam ar ELISA GMT gan HPV-16, gan HPV-18, kas joprojām bija vismaz 10 reizes lielāki nekā ELISA GMT, kas novēroti sievietēm, kuras pārslimoja dabisko HPV infekciju.

Pētījumā 008 imunogenitāte līdz 48. mēnesim bija līdzīga atbildes reakcijai, kas novērota pētījumā 001. Līdzīgs kinētikas raksturojums tika novērots ar neitralizējošām antivielām.

Citā klīniskajā pētījumā (pētījums 014), kas veikts 15 - 55 gadus vecām sievietēm, visi subjekti bija seropozitīvi gan pret HPV 16., gan 18. tipu pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī). Taču GMT par 25 gadiem vecākām sievietēm bija zemāks. 470 pētāmo personu (142 vecumā no 15 līdz 25 gadiem, 172 vecumā no 26 līdz 45 gadiem un 156 vecumā no 46 līdz 55 gadiem), kas pabeidza HPV-014 pētījumu un saņēma 3 devu shēmu, novēroja līdz 10 gadiem pagarinājuma pētījumā HPV-060. Desmit gadus pēc pirmās devas lietošanas 100% pētāmo personu 15 – 25 gadu vecuma grupā, 99,2% 26 – 45 gadu vecuma grupā un 96,3% 46 – 55 gadu vecuma grupā joprojām bija seropozitīvi pret HPV-16 un pret HPV-18 attiecīgi 99,2%, 93,7% un 83,8%. Visās vecuma grupās GMT pret HPV-16 saglabājās vismaz 5 – 32 reizes lielāks un pret HPV-18 3 – 14 reīzu lielāks nekā tām sievietēm, kam dabiskā infekcija (abi antigēni) tika izskausta.

Anamnētiskas (imūnās atmiņas) atbildes reakcijas pierādījumi

Pētījumā 024 (pētījuma 001/007 apakšgrupa), Cervarix izmēģinājuma deva tika ievadīta 65 pētāmajām personām ar vidēji 6,8 gadus ilgu starplaiku pēc pirmās vakcīnas devas ievadīšanas. Anamnētiskā imūnā atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 (ar ELISA) tika novērota vienu nedēļu un vienu mēnesi pēc izmēģinājuma devas, GMT vienu mēnesi pēc izmēģinājuma devas pārsniedza tos, kas novēroti vienu mēnesi pēc primārās 3 devu vakcinācijas.

Jaunām pieaugušām sievietēm pierādītās Cervarix efektivitātes pārņemšana uz pusaudzēm

Summārajā analīzē (HPV-029,-30 un -48) attiecīgi 99,7% un 100% sieviešu 9 gadu vecumā bija serokonversija attiecībā uz HPV 16. un 18. tipu pēc trešās devas (7. mēnesī) ar GMT bija vismaz 1,4 un 2,4 reizes lielāks nekā attiecīgi 10-14 gadus un 15 - 25 gadus vecām sievietēm.

Divos klīniskajos pētījumos (HPV-012 un -013), kas veikti meitenēm no 10 līdz 14 gadu vecumam, visiem subjektiem notika serokonversija gan pret HPV 16., gan 18. tipu pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī), GMT bija vismaz 2 reizes lielāks nekā 15 – 25 gadus vecām sievietēm.

Klīniskos pētījumos (HPV-070 un HPV-048), kuros piedalījās 9–14 gadus vecas meitenes (kurām izmantota divu devu shēma – 0. un 6. mēnesī vai 0. un 12. mēnesī) un 15–25 gadus jaunas sievietes (Cervarix saņēma saskaņā ar standartshēmu – 0., 1. un 6. mēnesī), visām pētāmām personām serokonversija uz abiem HPV tipiem (16. un 18.) notika vienu mēnesi pēc otrās devas. 9–14 gadus vecām meitenēm pēc divām devām novērotā imūnā atbildes reakcija nebija vājāka par atbildes reakciju, kas pēc trim devām novērota 15–25 gadus vecām sievietēm.

Ņemot vērā šos datus par imunogenitāti, var secināt, ka Cervarix vakcīna ir efektīva no 9–14 gadu vecuma.

Imūnās atbildes reakcijas ilgums 26 gadus vecām un vecākām sievietēm

III fāzes pētījumā (HPV-015) 26 gadus vecām un vecākām sievietēm vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas visām pētāmām personām notika serokonversija. Pēc 84 mēnešiem, t. i., 78 mēnešus pēc pilna vakcinācijas kursa pabeigšanas, 99,3% un 95,9% sākotnēji seronegatīvo sieviešu saglabājās seropozitivitāte attiecīgi uz anti-HPV-16 un anti-HPV-18 antivielām. Antivielu titri maksimumu sasniedza pēc 7 mēnešiem un pēc tam pakāpeniski mazinājās līdz 18. mēnesim, un stabilizējās, sasniedzot plato līdz 84. mēnesim.

Imunogenitāte 10 – 18 gadus veciem vīriešiem

Imunogenitāti vīriešiem vērtēja 2 klīniskajos pētījumos HPV-011 (N=173) un HPV-040 (N=556). Dati liecināja, ka imunogenitāte vīriešiem un sievietēm ir līdzīga. Pētījumā HPV-011 visām pētāmām personām konstatēja serokonversiju pret HPV-16 un 18, un GMT līmeņi nebija zemāki kā tie, kas novēroti 15 – 25 gadus vecām sievietēm pētījumā HPV-012.

Datu salīdzināmība par klīnisko efektivitāti pret anālās atveres bojājumiem un ļaundabīgiem audzējiem

Pētījums par Cervarix efektivitāti pret anālās atveres pirmsvēža bojājumiem nav veikts. Tomēr pētījumos, kas veikti 9 – 14 gadus vecām meitenēm (pētījums HPV-071) un 18 – 45 gadus vecām sievietēm (pētījums HPV-010), viennozīmīgi pierādīts, ka imūnā atbildes reakcija, lietojot Cervarix, ir izteiktāka nekā lietojot salīdzināšanai izmantotu vakcīnu, kurai dati par efektivitāti pret anālās atveres pirmsvēža bojājumiem ir pārlicinoši un liecina par aizsardzību.

Imunogenitāte ar HIV inficētām sievietēm

Dienvidāfrikā veiktajā pētījumā HPV-020 Cervarix ievadīja 22 sievietēm, kurām nebija HIV infekcijas, un 42 sievietēm ar HIV infekciju (1. stadijā pēc PVO klasifikācijas; saskaņā ar protokolu izveidota grupa imunogenitātes novērtēšanai). Vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī) saskaņā ar ELISA metodi iegūtajiem rezultātiem visas pētāmās personas bija seropozitīvas attiecībā uz HPV 16 un 18, un seropozitivitāte pret HPV 16 un 18 saglabājās līdz 12. mēnesim. Ar HIV inficēto sieviešu grupā GMT vērtības bija mazākas (95% ticamības intervāli nepārklājās). Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Informācija par HIV inficētu sieviešu aizsardzību pret pastāvīgu infekciju vai pirmsvēža bojājumiem nav pieejama.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, vietējo panesamību, ietekmi uz fertilitāti, embriofetālo un postnatālo toksicitāti (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Seroloģiskie dati liecina par anti-HPV-16 un anti-HPV-18 antivielu pārneši ar pienu zīdīšanas periodā žurkām. Tomēr nav zināms, vai vakcīnas izraisītās antivielas izdalās mātes pienā cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds (NaCl)
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Ūdens injekcijām

Papildvielas skatīt 2. punktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Cervarix jāievada, cik drīz vien iespējams.

Tomēr tā stabilitāte, uzglabājot ārpus ledusskapja, pierādīta līdz 3 dienām 8°C - 25°C temperatūrā vai līdz 1 dienai 25°C - 37°C temperatūrā. Ja līdz šī perioda beigām vakcīna nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensijas flakonā (I tipa stikls) 1 devai ar aizbāzni (butilgumija).

Iepakojumā pa 1, 10 vai 100 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakona uzglabāšanas laikā var novērot smalkas, baltas nogulsnes ar dzidru, bezkrāsainu šķidrumu virspusē. Tā nav bojāšanās pazīme.

Gan pirms, gan pēc sakratīšanas flakona saturs pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparasts izskats.
Ja vērojamas kādas minētās pārmaiņas, vakcīna jāiznīcina.

Pirms lietošanas vakcīna labi jāsakrata.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 17. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cervarix suspensija injekcijām, daudzdevas

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) satur:

| | |
|---|----------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. L1 tipa proteīnu ^{2,3,4} | 20 mikrogramus |
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. L1 tipa proteīnu ^{2,3,4} | 20 mikrogramus |

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV

²ar AS04 adjuvanta sistēmu, kas satur:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -dezacil-4'-monofosforila A lipīdu (MPL) ³ | 50 mikrogramus |
|---|----------------|

| | |
|--|-------------------------------------|
| ³ adsorbēta uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |
|--|-------------------------------------|

⁴L1 proteīns neinfekciozu, vīrusam līdzīgu daļiņu (*virus like particles*, VLP) veidā, ko ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot Bakulovīrusa ekspresijas sistēmu, kurā izmantotas no *Trichoplusia ni* iegūtas Hi-5 Rix4446 šūnas

Šis ir daudzdevu iepakojums. Devu skaitu flakonā skatīt 6.5. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Duļķaina, balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cervarix ir vakcīna lietošanai no 9 gadu vecuma anālās atveres un dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres) pirmsvēža bojājumu un dzemdes kakla un anālās atveres vēža, ko izraisījuši noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi, profilaksei. Svarīgu informāciju par šo indikāciju atbalstošiem datiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Cervarix jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Vakcinēšanas grafiks ir atkarīgs no personas vecuma.

| Vecums pirmās injekcijas laikā | Imunizācija un tās grafiks |
|--------------------------------|--|
| 9 -14 gadi* | Divas 0,5 ml devas. Otro devu ievada 5 – 13 mēnešus pēc pirmās devas |
| No 15 gadu vecuma | Trīs 0,5 ml devas 0., 1. un 6. mēnesī** |

* Ja vakcīnas otrā deva ir ievadīta agrāk nekā pagājuši 5 mēneši pēc pirmās devas, vienmēr jāievada trešā deva.

** Ja nepieciešams elastīgāks vakcinācijas grafiks, otro devu var ievadīt 1 – 2,5 mēnešus pēc pirmās devas un trešo devu var ievadīt 5 – 12 mēnešus pēc pirmās devas.

Papildu balstdevas nepieciešamība nav noskaidrota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Indivīdiem, kuri saņem pirmo Cervarix devu, ieteicams pabeigt pilnu vakcinācijas kursu ar Cervarix (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (bērni līdz 9 gadu vecumam)

Cervarix nav ieteicams lietot bērniem līdz 9 gadu vecumam datu trūkuma dēļ par lietošanas drošumu un imunogenitāti šajā vecuma grupā.

Ievadīšanas veids

Cervarix jāievada intramuskulārā injekcijā deltveida muskuļa apvidū (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Cervarix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Dati par subkutānu Cervarix ievadīšanu nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Cervarix jāievada vienlaicīgi ar kādu citu injicējamu vakcīnu, šīs vakcīnas vienmēr jāievada dažādās injekciju vietās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā jebkuru injicējamu vakcīnu ievadīšanas gadījumā, vienmēr jābūt nekavējoties pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai reti iespējamo anafilaktisko reakciju gadījumam pēc vakcīnas ievadīšanas.

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu iespējama sinkope (ģībonis), īpaši pusaudžiem. Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai manipulāciju veiktu vietā, kur nav iespējams savainojums samaņas zaudēšanas gadījumā.

Cervarix ievadīšana jāatliek indivīdiem, kuriem ir akūta smaga slimība ar drudzi. Taču viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav kontrindikācija imunizācijai.

Šo vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Nav pieejami dati par subkutānu Cervarix ievadīšanu.

Tāpat kā citu intramuskulāri ievadāmu vakcīnu lietošanas gadījumā, arī Cervarix uzmanīgi lietojams indivīdiem ar trombocitopēniju vai kādiem citiem koagulācijas traucējumiem, jo pēc intramuskulāras ievadīšanas šiem indivīdiem iespējama asiņošana.

Tāpat kā jebkuru vakcīnu ievadīšanas gadījumā, visiem vakcinētajiem var nebūt aizsargājoša imūna atbildes reakcija.

Cervarix aizsargās tikai pret 16. un 18. HPV tipa izraisītām slimībām un zināmā mērā pret slimībām, ko izraisījuši citi onkogēni HPV tipi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc jāturpina atbilstoši izsargāties no seksuāli transmisīvām slimībām.

Šī vakcīna paredzēta tikai profilaktiskai lietošanai, tā neiedarbojas pret aktīvu HPV infekciju vai pierādītu klīnisku slimību. Šai vakcīnai nav pierādīta terapeitiska darbība. Tāpēc vakcīna nav indicēta dzemdes kakla vēža vai dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN) ārstēšanai. Tā nav paredzēta arī citu bojājumu, kuru izcelsmē ir pierādīta HPV nozīme, vai jau esošas HPV infekcijas ar vakcīnas vai nevakcīnas tipiem progresēšanas profilaksei (skatīt 5.1. apakšpunktu "Efektivitāte sievietēm ar HPV-16 vai HPV-18 infekcijas pazīmēm pētījuma sākumā.").

Vakcinēšana neaizstāj regulārus dzemdes kakla izmeklējumus. Neviena vakcīna nav 100% efektīva, un Cervarix nenodrošinās aizsardzību pret visiem HPV tipiem vai pret jau esošu HPV infekciju, tāpēc regulāri dzemdes kakla izmeklējumi joprojām ir ļoti svarīgi, un tie jāveic saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Aizsardzības ilgums nav pilnīgi noskaidrots. Revakcinācijas devas(u) ievadīšanas laiks un nepieciešamība nav noskaidrota.

Izņemot sievietes ar asimptomātisku cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, par kurām ir pieejami ierobežoti imunogenitātes dati (skatīt 5.1. apakšpunktu), nav datu par Cervarix lietošanu indivīdiem ar pavājinātu imunitāti, piemēram, pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju. Šiem indivīdiem nevar izslēgt nepietiekamu imūno atbildes reakciju – tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā.

Nav datu par lietošanas drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu iespējamu Cervarix un citu HPV vakcīnu savstarpēju aizstāšanu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

No visiem klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti indivīdi, kuri pēdējos 3 mēnešos pirms pirmās vakcīnas ievadīšanas bija saņēmuši imūnglobulīnu vai no asinīm iegūtus preparātus.

Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar citām kombinētām, revakcinācijai paredzētām vakcīnām, kas satur difterijas (d), tetanusa (T) un garā klepus [acelulāra] (pa) komponentus ar vai bez inaktivēta poliomiēlīta vīrusa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcīnām), nerodoties klīniski nozīmīgai mijiedarbībai ar antivielu atbildes reakciju pret jebkuru no katras vakcīnas komponentiem. Secīgi ievadot kombinēto dTpa-IPV un Cervarix pēc viena mēneša, bija vērojama tendence uz zemākiem anti-HPV-16 un anti-HPV-18 ģeometriskajiem vidējiem titriem (*Geometric Mean Titres*, GMT), salīdzinot ar Cervarix vienu pašu. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar kombinēto A hepatīta (inaktivēto) un B hepatīta (rDNS) vakcīnu (Twinrix) vai ar B hepatīta (rDNS) vakcīnu (Engerix B).

Nav konstatēts, ka Cervarix ievadīšana vienlaikus ar Twinrix klīniski nozīmīgi traucētu antivielu atbildes reakcijai pret HPV un A hepatīta antigēniem. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ģeometriskā vidējā anti-HBs antivielu koncentrācija bija ievērojami mazāka, taču šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms, jo seroloģiskās aizsardzības indekss nemainījās. Indivīdu daļa, kuri sasniedza

anti-HBs ≥ 10 mSV/ml, bija 98,3% vienlaicīgi veiktas vakcinācijas gadījumā un 100%, vakcinējot tikai ar Twinrix. Līdzīgi rezultāti tika novēroti, Cervarix ievadot vienlaikus ar Engerix B, kad 97,9% indivīdu sasniedza anti-HBs ≥ 10 mSV/ml, salīdzinot ar 100%, vakcinējot tikai ar Engerix B.

Ja Cervarix jāievada vienlaikus ar citu injicējamo vakcīnu, vakcīnas vienmēr jāievada atsevišķās injekciju vietās.

Lietošana kopā ar hormonāliem pretapaugļošanās līdzekļiem

Klīniskos pētījumos aptuveni 60% sieviešu, kuras saņēma Cervarix, lietoja hormonālus pretapaugļošanās līdzekļus. Nav nekādu pierādījumu, ka hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu lietošanai ir ietekme uz Cervarix efektivitāti.

Lietošana kopā ar sistēmiskiem imūnsupresīviem līdzekļiem

Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti specifiski vakcīnas pētījumi grūtniecēm. Dati par grūtniecēm, kas apkopoti grūtniecības reģistros, epidemioloģiskajos pētījumos un pēc nejaušas lietošanas grūtniecības laikā klīniskajos pētījumos, nav pietiekami, lai secinātu, vai vakcinācija ar Cervarix ietekmē nevēlama grūtniecības iznākuma, arī spontānā aborta, risku.

Taču klīniskās izstrādes programmas laikā tika ziņots kopumā par 10 476 grūtniecības gadījumiem, to vidū 5387 sievietēm, kuras bija saņēmušas Cervarix. Kopumā grūtnieču daļa, kurām bija specifiski iznākumi (t. i., normāls bērns, patoloģisks bērns, to vidū ar iedzimtām kroplībām, priekšlaicīgas dzemdības, kā arī spontānais aborts), ārstēšanas grupās bija vienāda.

Pētījumi dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz fertilitāti, grūtniecību, embrija / augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības apsvērumu dēļ vēlams izvairīties no Cervarix lietošanas grūtniecības laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, vakcināciju ieteicams atlikt vai pārtraukt līdz laikam, kad grūtniecība būs beigusies.

Barošana ar krūti

Klīniskos pētījumos nav pārbaudīta Cervarix ietekme uz zīdīto bērnu, ja vakcīna tiek ievadīta mātei.

Cervarix drīkst lietot zīdīšanas periodā tikai tad, ja iespējamie ieguvumi atsvēr iespējamo risku.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā „Nevēlamās blakusparādības” minētajām reakcijām var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļautas 10 – 72 gadus vecas meitenes un sievietes (no kurām 79,2% bija 10 – 25 gadus vecas iekļaušanas brīdī), Cervarix tika ievadīts 16 142 sievietēm, bet 13 811 sievietes saņēma kontroles preparātu. Šos pētījumu dalībniekus novēroja attiecībā uz smagu blakusparādību rašanos visā pētījuma laikā. Iepriekš definētā dalībnieku apakšgrupā (Cervarix = 8130 pret kontroles preparātu = 5786) blakusparādības tika vērotas 30 dienas pēc katras injekcijas. Divos klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļauti 10 – 18 gadus veci vīrieši, 2617 vīrieši saņēma Cervarix, un viņus novēroja, veicot aktīvu drošuma uzraudzību.

Pēc vakcīnas ievadīšanas visbiežāk novērotās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā, kas radās 78% gadījumu no visu devu ievadīšanas. Vairums šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas un nebija ilgstošas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Par vismaz iespējami ar vakcināciju saistītām uzskatītās blakusparādības iedalītas pēc to biežuma.

Biežums tika apzīmēts šādi:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Biežums | Nevēlamās blakusparādības |
|---|-------------|---|
| Klīniskie pētījumi | | |
| Infekcijas un infestācijas | Retāk | Augšējo elpceļu infekcija |
| Nervu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | Galvassāpes |
| | Retāk | Reibonis |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Bieži | Kuņģa-zarnu trakta simptomi, tai skaitā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Bieži | Nieze, izsitumi, nātrene |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Ļoti bieži | Mialģija |
| | Bieži | Artralģija |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti bieži | Reakcijas injekcijas vietā, tai skaitā sāpes, apsārtums, pietūkums; nogurums |
| | Bieži | Drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) |
| | Retāk | Citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sacietējums, vietēja parestēzija |
| Pēcregistrācijas pieredze | | |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Limfadenopātija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Alerģiskas reakcijas (arī anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas), angioedēma |
| Nervu sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Sinkope vai vazovagālas reakcijas uz injekciju, reizēm kopā ar toniski-kloniskām kustībām (skatīt 4.4. apakšpunktu) |

* Par šiem traucējumiem ziņots spontāni, tāpēc nav iespējams ticami noskaidrot to biežumu

Klīniskos pētījumos, salīdzinot ar pacientēm, kam onkogēnā HPV DNS analīzes rezultāts bija negatīvs vai kas bija HPV-16 un HPV-18 antivielu seronegatīvas, pacientēm ar pārciestu vai esošu HPV infekciju novēroja līdzīgu drošuma aprakstu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, papilomas vīrusu vakcīnas, ATKĶ kods J07BM02

Darbības mehānisms

Cervarix ir neinfekcioza rekombinanta vakcīna ar adjuvantu, kas izgatavota no ļoti attīrītām vīrusam līdzīgām onkogēnā HPV 16. un 18. tipa galvenā kapsīdas L1 proteīna daļiņām (*virus-like particles* - VLP). VLP nesatur vīrusa DNS, tāpēc tās nevar inficēt šūnas, vairoties vai izraisīt slimību. Pētījumos dzīvniekiem konstatēts, ka L1 VLP vakcīnas efektivitāti lielā mērā nosaka humorālās imūnās atbildreakcijas attīstība.

Tiek lēsts, ka HPV-16 un HPV-18 izraisa aptuveni 70% dzemdes kakla vēža gadījumu, 90% anālās atveres vēža gadījumu, 70% ar HPV saistītu augstas pakāpes vulvas un maksts intraepiteliālo jaunveidojumu gadījumu un 78% ar HPV saistītu augstas pakāpes anālās atveres (AIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu gadījumu.

Arī citi onkogēni HPV tipi var izraisīt anālās atveres un dzimumorgānu ļaundabīgus audzējus (aptuveni 30%). HPV 45., -31. un -33. tips ir 3 nevakcīnas HPV tipi, kas biežāk tiek atklāti plakanšūnu dzemdes kakla vēža (12,1%) un adenokarcinomas (8,5%) gadījumā.

Termins “anālās atveres un dzimumorgānu pirmsvēža bojājumi” 4.1. apakšpunktā atbilst augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliāliem jaunveidojumiem (CIN2/3), augstas pakāpes vulvas intraepiteliāliem jaunveidojumiem (VIN2/3), augstas pakāpes maksts intraepiteliāliem jaunveidojumiem (VaIN2/3) un augstas pakāpes anālās atveres intraepiteliāliem jaunveidojumiem (AIN 2/3).

Klīniskie pētījumi

Klīniskā efektivitāte 15 – 25 gadus vecām sievietēm

Cervarix efektivitāte tika novērtēta divos kontrolētos, dubultmaskētos, randomizētos II un III fāzes klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas kopumā 19 778 sievietes vecumā no 15 līdz 25 gadiem.

II fāzes pētījumā (pētījums 001/007) bija iekļautas tikai sievietes, kurām:

- pārbaudēs bija negatīvs rezultāts uz onkogēno 16., 18., 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., 59., 66. un 68. tipa HPV DNS;
- bija seronegatīvas uz HPV=16 un HPV-18 un
- bija normāla citoloģija.

Primārais efektivitātes vērtētais raksturlielums bija gadījuma inficēšanās ar HPV-16 un/vai HPV-18. 12 mēnešu ilga persistējoša infekcija tika novērtēta kā papildu efektivitātes vērtētais raksturlielums.

III fāzes pētījumā (pētījums 008) bija iekļautas sievietes, kurām nebija veikts iepriekšējs skrīnings uz HPV infekcijas esamību, t. i., neatkarīgi no sākotnējās citoloģijas un HPV seroloģiskā un DNS stāvokļa. Primārais efektivitātes vērtētais raksturlielums bija CIN2+, kas saistīts ar HPV-16 un/vai

HPV-18 (HPV-16/18). 2. un 3. pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālie jaunveidojumi (CIN) (CIN2/3) un dzemdes kakla adenokarcinoma *in situ* (AIS) klīniskajos pētījumos tika izmantota kā dzemdes kakla vēža surogātmarķieri. Sekundārie vērtētie raksturlielumi ietvēra 6 un 12 mēnešu persistējošu infekciju.

Pierādīts, ka arī persistējoša infekcija, kas ilgst vismaz 6 mēnešus, 15 – 25 gadus vecām sievietēm ir atbilstošs dzemdes kakla vēža surogātmarķieris.

Profilaktiskā efektivitāte pret HPV-16/18 ar onkogēniem HPV tiem iepriekš neinficētā populācijā

Pētījumā 001 sievietes (N=1113) tika vakcinētas, efektivitāte tika novērtēta līdz 27. mēnesim. Sieviešu apakšgrupa (N=776), kas tika vakcinētas pētījumā 001, pētījumā 007 tika novērotas līdz 6,4 gadus ilgi (apmēram 77 mēnešus) pēc pirmās devas (vidējā novērošana 5,9 gadi). Pētījuma 001 kontrolgrupā bija pieci 12 mēnešu ilgas HPV-16/18 infekcijas gadījumi (4 HPV-16; 1 HPV-18) un vakcīnas grupā bija viens HPV-16 gadījums. Pētījumā 007 Cervarix efektivitāte pret 12 mēnešu persistējošu HPV-16/18 infekciju bija 100% (95% TI: 80,5; 100). Bija sešpadsmit persistējošas HPV-16 infekcijas gadījumi un pieci persistējošas HPV-18 infekcijas gadījumi – visi kontrolgrupā.

Pētījumā HPV-023 Brazīlijas grupas personas (N=437) no pētījuma 001/007 tika novērotas vidēji 8,9 gadus (standartnovirze 0,4 gadi) pēc pirmās devas. Pētījuma HPV-023 vakcīnas grupā, pabeidzot pētījumu, nebija infekcijas vai histopatoloģisku bojājumu gadījumu, kas saistīti ar HPV-16 vai HPV-18. Placebo grupā 4 gadījumos bija 6 mēnešu persistējoša infekcija un 1 gadījumā – 12 mēnešu persistējoša infekcija. Pētījumā nebija iespējams parādīt atšķirību starp vakcīnas un placebo grupu attiecībā uz šiem galauztādījumiem.

Profilaktiskā efektivitāte pret HPV-16/18 ar HPV-16 un/vai HPV-18 neinficētām sievietēm

Pētījumā HPV-008 primārās efektivitātes analīzes tika veiktas protokolam atbilstošā grupā (*According to Protocol* - ATP grupa: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas un ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī un DNS negatīvas 6. mēnesī attiecībā uz tiem HPV tiem, kas tiek analizēti). Šajā grupā bija sievietes ar normālu vai zemas pakāpes citoloģiju sākumā, un netika iekļautas tikai sievietes ar augstas pakāpes citoloģiju (0,5% kopējās populācijas). Gadījumu skaitīšana ATP grupā sākās 1. dienā pēc trešās vakcīnas devas ievadīšanas.

Kopumā 74% iekļauto sieviešu nekad nebija inficētas ar HPV-16 un HPV-18 (t. i., DNS negatīvas un seronegatīvas iekļaušanas brīdī pētījumā).

Veiktas divas pētījuma HPV-008 analīzes – notikuma ierosināta analīze, kas veikta, kad ATP grupā tika sasniegti vismaz 36 CIN2+ gadījumi, kas saistīti ar HPV-16/18, un pētījuma nobeiguma analīze.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret primāro vērtēto galauztādījumu CIN2+ parādīta 1. tabulā. Papildanalīzē tika vērtēta Cervarix efektivitāte pret CIN3+, kas saistīta ar HPV-16/18.

1. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (ATP grupa)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | ATP grupa ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Kontrolpreparāts (N = 7305) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7; 98,4) |
| CIN3 + | 2 | 24 | 91,7% (66,6; 99,1) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) ATP: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī, un DNS negatīvas 6. mēnesī uz attiecīgajiem HPV tipiem (HPV-16 vai HPV-18)
(²) ietver četrus CIN2+ un divus CIN3+ gadījumus, kad bojājumā tika atklāts cits onkogēns HPV tips vienlaikus ar HPV-16 vai HPV-18. Šie gadījumi nav ietverti HPV tipa piešķiršanas analīzē (skatīt zem tabulas).
(³) vidējais novērošanas ilgums ir 40 mēnešu pēc 3. devas

Notikuma ierosinātā analīzē efektivitāte bija 92,9% (96,1% TI: 79,9; 98,3) pret CIN2+ un 80% (96,1% TI: 0,3; 98,1) pret CIN3+. Turklāt individuāli tika pierādīta statistiski nozīmīga vakcīnas efektivitāte pret CIN2+ saistībā ar HPV-16 un HPV-18.

Turpmākajos multiplu HPV tipu gadījumu izmeklējumos tika ņemts vērā HPV tips, ko atklāja ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) vismaz vienā no diviem iepriekšējiem citoloģijas paraugiem, papildus tipiem, kas atklāti bojājumā, lai atšķirtu to HPV tipu(-s), kas vistīcāmāk izraisa bojājumu (HPV tipa piešķiršana). Šajā *post-hoc* analīzē netika ietverti gadījumi (vakcīnas grupā un kontrolgrupā), kas tika uzskatīti par cēloniski saistītiem ar HPV-16 vai HPV-18 infekciju, kas iegūta pētījuma laikā.

Pamatojoties uz HPV tipa piešķiršanas *post-hoc* analīzi, pētījuma nobeiguma analīzē bija 1 CIN2+ gadījums vakcīnas grupā, salīdzinot ar 92 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 98,9% (95% TI: 93,8; 100)), un nebija neviena CIN3+ gadījuma vakcīnas grupā, salīdzinot ar 22 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 100% (95% TI: 81,8; 100)).

Notikuma ierosinātā analīzē ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1 saistībā ar HPV 16/18 bija 94,1% (96,1% TI: 83,4; 98,5). ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1+ saistībā ar HPV 16/18 bija 91,7% (96,1% TI: 82,4; 96,7). Pētījuma nobeiguma analīzē ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1 saistībā ar HPV 16/18, bija 92,8% (95% TI: 87,1; 96,4).

Pētījuma noslēguma analīzes laikā ar HPV-16 vai HPV-18 saistītā ATP kohortā bija 2 VIN2+ vai VaIN2+ gadījumi vakcīnas grupā un 7 gadījumi kontroles grupā. Pētījums nebija tā plānots, lai varētu pierādīt atšķirību starp vakcīnas un kontroles grupu attiecībā uz šiem kritērijiem.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem (6 mēnešus un 12 mēnešus persistējoša infekcija), kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti ATP grupā, parādīti 2. tabulā.

2. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (ATP grupa)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | ATP grupa ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Kontrolpreparāts (N = 7305) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n/N | n/N | |
| 6 mēnešus ilga infekcija | 35/7182 | 588/7137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| 12 mēnešus ilga infekcija | 26/7082 | 354/7038 | 92,9% (89,4;95,4) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) ATP: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī, un DNS negatīvas 6. mēnesī uz attiecīgajiem HPV tipiem (HPV-16 vai HPV-18)
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 40 mēnešu pēc 3. devas

Efektivitātes rezultāti notikumu ierosinātajā analīzē bija 94,3% (96,1% TI: 91,5; 96,3) pret 6 mēnešus ilgu infekciju un 91,4% (96,1% TI: 89,4; 95,4) pret 12 mēnešus ilgu infekciju.

Efektivitāte pret HPV-16/18 sievietēm ar HPV-16 vai HPV-18 infekcijas pierādījumiem iekļaušanas brīdī pētījumā

Nebija nekādu pierādījumu par aizsardzību pret slimību, ko izraisījuši HPV tipi, pret kuriem pētāmās personas bija HPV DNS pozitīvas iekļaušanas brīdī pētījumā. Taču indivīdi, kuri jau pirms vakcinēšanas bija inficēti (HPV DNS pozitīvi) ar vienu no HPV tipiem, kas saistīti ar vakcīnu, bija aizsargāti pret klīnisku slimību, ko izraisa cits vakcīnas HPV tips.

Efektivitāte pret 16. un 18. HPV tipu sievietēm neatkarīgi no esošas vai pārciestas infekcijas vai slimības

Kopējā vakcinēto grupā (*Total Vaccinated Cohort; TVC*) bija iekļautas visas pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu neatkarīgi no viņu sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa. Šajā grupā bija sievietes gan ar esošu un/vai agrāku HPV infekciju, gan bez tās. Gadījumu skaitīšana TVC sākās 1. dienā pēc pirmās devas ievadīšanas. TVC aprēķinātā efektivitāte ir mazāka, jo šajā grupā ir sievietes ar jau esošu infekciju/bojājumiem, ko Cervarix, kā paredzams, neietekmē. TVC var aptuveni atbilst kopējai 15 – 25 gadus vecu sieviešu populācijai.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti TVC, parādīta 3. tabulā.

3. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (TVC)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | TVC ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8694) | Kontrolpreparāts (N = 8708) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6; 69,5) |
| CIN3 + | 51 | 94 | 45,7% (22,9; 62,2) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) TVC: ietver visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēmušas vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa sākumā. Šajā grupā iekļautas sievietes ar jau iepriekš esošām infekcijām/bojājumiem
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem (6 mēnešus un 12 mēnešus persistējoša infekcija), kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti TVC, parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (TVC)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | TVC ⁽¹⁾ | | |
|--|---|-------------------------|-----------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix n/N | Kontrolpreparāts n/N | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| 6 mēnešus persistējoša infekcija | 504/8863 | 1227/8870 | 60,9% (56,6; 64,8) |
| 12 mēnešus persistējoša infekcija | 335/8648 | 767/8671 | 57,5% (51,7; 62,8) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) TVC: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa.
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Vispārējā vakcīnas ietekme uz dzemdes kakla HPV slimības slogu

HPV-008 pētījumā augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumu sastopamība tika salīdzināta placebo un vakcīnas grupā neatkarīgi no HPV DNS tipa bojājumā. TVC un TVC-iekriekš neinficētu sieviešu grupā vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās tika pierādīta salīdzinājumā ar augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem (5. tabula).

TVC-iekriekš neinficētu sieviešu grupa ir TVC apakšgrupa, kurā ir sievietes ar normālu citoloģiju, kuras sākotnēji bija HPV DNS negatīvas uz 14 onkogēniem HPV tipiem un seronegatīvas uz HPV-16 un HPV-18.

5. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem neatkarīgi no HPV DNS tipa bojājumā

| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽³⁾ | | | | Efektivitāte (%; 95% TI) |
|---|---|----------|------------------|----------|-----------------------------|
| | Cervarix | | Kontrolpreparāts | | |
| | N | Gadījumi | N | Gadījumi | |
| CIN2+ | | | | | |
| TVC iekriekš neinficētu sieviešu grupa ⁽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 iekriekš neinficētu sieviešu grupa ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2% (78,9; 98,7) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6% (28,8; 58,7) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
(¹) TVC iekriekš neinficētu sieviešu grupa: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu), kurām bija normāla citoloģija un kuras sākotnēji bija HPV DNS negatīvas uz 14 onkogēniem HPV tipiem un seronegatīvas uz HPV-16 un HPV-18.
(²) TVC: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa..
(³) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Pētījuma nobeiguma analīzē Cervarix samazināja noteiktas dzemdes kakla terapijas procedūras (ietver cilpas elektroķirurģisko ekscīzijas procedūru [*loop electrosurgical excision procedure* - LEEP], aukstā

naža *Cone* un lāzerprocedūras) par 70,2% (95% TI: 57,8; 79,3) TVC-iepriekš neinficētu sieviešu grupā un par 33,2% (95% TI: 20,8; 43,7) TVC grupā.

Krusteniskās aizsardzības efektivitāte

Cervarix krusteniskās aizsardzības efektivitāte pret histopatoloģiskajiem un viroloģiskajiem vērtētajiem galauztādījumiem (persistējoša infekcija) tika vērtēta pētījumā HPV-008 12 nevakcīnas onkogēniem HPV tiem. Pētījums nebija pietiekami apjomīgs, lai vērtētu efektivitāti pret atsevišķa HPV tipa izraisītu slimību. Primārā vērtētā galauztādījuma analīzi ietekmēja vairākas vienlaicīgas infekcijas CIN2+ bojājumos. Atšķirībā no histopatoloģiskajiem vērtētajiem galauztādījumiem, viroloģiskos vērtētos galauztādījumus mazāk iespaido vairākas infekcijas bojājumā. HPV-31, 33 un 41 bija nemainīga krustotā aizsardzība 6 mēnešu persistējošas infekcijas un CIN2+ galauztādījumos visās pētījuma grupās.

Pētījuma nobeigumā vakcīnas efektivitāte pret 6 mēnešus persistējošu infekciju un CIN2/3 vai AIS, kas saistīta ar atsevišķiem nevakcīnas onkogēniem HPV tiem, parādīta 6. tabulā (ATP grupa).

6. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret nevakcīnas onkogēniem HPV tiem

| ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------|--------------------------|----------|------------------|--------------------------|
| HPV tips | 6 mēnešus persistējoša infekcija | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Kontrol-preparāts | Efektivitāte (%; 95% TI) | Cervarix | Kontrolpreparāts | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n | n | | n | n | |
| Ar HPV-16 saistīti tipi (A9 sugas) | | | | | | |
| 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) |
| Ar HPV-18 saistīti tipi (A7 sugas) | | | | | | |
| 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) |
| Citi tipi | | | | | | |
| 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= gadījumu skaits | | | | | | |
| ⁽¹⁾ ATP: iekļautas sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, bija DNS negatīvas 0. mēnesī un 6. mēnesī pret atbilstošu HPV tipu. | | | | | | |
| Tika aprēķinātas ticamības intervāla robežas ap vakcīnas efektivitāti. Kad tika iekļauts vērtība "nulle", t. i., kad Tika aprēķinātas ticamības intervāla robežas attiecībā uz vakcīnas efektivitāti. Kad tika iekļauta vērtība "nulle", t. i., kad apakšējā TI robeža ir <0, efektivitāte netiek uzskatīta par statistiski nozīmīgu. | | | | | | |
| Efektivitāte pret CIN3 tika parādīta tikai attiecībā uz HPV-31, un nebija pierādījumu par aizsardzību pret AIS vai jebkādu no HPV tiem. | | | | | | |

Klīniskā efektivitāte 26 gadus vecām un vecākām sievietēm

Cervarix efektivitāte tika vērtēta dubultmaskētā, randomizētā, III fāzes klīniskā pētījumā (HPV-015), kurā kopā piedalījās 5778 sievietes 26 – 72 gadu vecumā (mediāna: 37,0 gadi). Pētījums tika veikts Ziemeļamerikā, Latīņamerikā, Āzijas un Klusā okeāna reģionā un Eiropā. Galīgā analīze tika veikta pētījuma beigās – 7 gadus pēc 1. vakcinācijas.

Primārais vērtētais raksturlielums bija virusoloģiskā un histopatoloģiskā vērtētā raksturlieluma kombinācija: ar HPV-16/18 saistīta 6 mēnešu infekcijas saglabāšanās un/vai CIN1+. Efektivitātes primārās analīzes tika veiktas ATP grupā attiecībā uz efektivitāti un TVC grupā, kas ietvēra apakšgrupu, kurā līdz 15% bija sievietes, kam anamnēzē bija ar HPV saistīta infekcija vai slimība (definēta kā divas vai vairāk uztriepes ar patoloģiju pēc kārtas, novirze kolposkopijā vai dzemdes kakla biopsijā vai ārstēšana pēc konstatētas patoloģijas uztriepē vai kolposkopijā). Šīs apakšgrupas iekļaušana ļāva novērtēt profilakses efektivitāti populācijā, ko uzskata par reālos apstākļus atspoguļojošu, jo pieaugušas sievietes ir tā vecuma grupa, kam parasti tiek veikts dzemdes kakla skrīnings.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma nobeidumā apkopota turpmāk tabulā.

Nav nekādu pierādījumu, vai persistējošas infekcijas, kas ilgst vismaz 6 mēnešus, novēršana sievietēm no 26 gadu vecuma ir atbilstošs dzemdes kakla vēža profilakses surogātmarķieris.

7. tabula. Vakcīnas efektivitāte pētījuma HPV-015 nobeidumā

| Vērtētais raksturlielums | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|--|--------------------|--------------|------------------------------|--------------------|--------------|------------------------------|
| | Cervarix | Kontrolgrupa | Efektivitāte % (96,2% TI) | Cervarix | Kontrolgrupa | Efektivitāte % (96,2% TI) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| HPV-16/18 | | | | | | |
| 6M PI un/vai 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 tikai pētāmām personām, kas bija sākotnēji seropozīvas | 3/851 | 13/837 | 78% (15,0; 96,4) | 42/1211 | 65/1192 | 38,7% (6,3; 60,4) |
| Krusteniskās aizsardzības efektivitāte | | | | | | |
| 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) |
| N= pētāmo personu skaits katrā grupā n= pētāmo personu skaits katrā grupā, kas ziņoja par vismaz vienu notikumu 6M PI = 6 mēnešus persistējoša infekcija TI = ticamības intervāls ASC-US= nenosakāma nozīmīguma atipiskas šūnas (novirze citoloģijā) ⁽¹⁾ 3 vakcīnas devas, DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī (ja vien nav norādīts) un DNS negatīvas 6. mēnesī attiecībā uz konkrēto HPV tipu (HPV-16 un/vai HPV-18) ⁽²⁾ vismaz viena vakcīnas deva neatkarīgi no HPV DNS un seroloģiskā statusa (ja vien nav norādīts) 0. mēnesī. Ietver 15% pētāmo personu ar HPV slimību/infekciju anamnēzē | | | | | | |

Ar onkogēniem, vakcīnā neiekļautiem tipiem saistītā efektivitāte pret \geq ASC-US (novirzes citoloģijā) bija 37,2% (96,2% TI [21,3; 50,1]) (ATP).

Efektivitāte pret CIN1+ neatkarīgi no HPV tipa, kas noteikts bojājumā, bija 22,9% (96,2% TI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nebija nekādu pierādījumu par aizsardzību pret HPV izraisītu slimību 25 gadus vecām un vecākām pētāmām personām, kas iekļaušanas brīdī pētījumā bija DNS pozitīvas un/vai ar novirzēm citoloģijā.

Imunogenitāte

Imūnā atbildes reakcija pret Cervarix pēc primārā vakcinācijas kursa

HPV vakcīnu lietošanas gadījumā nav noskaidrots minimālais antivielu līmenis, kas saistīts ar aizsardzību pret 2. vai 3. pakāpes CIN vai pret ilgstošu infekciju, kas saistīta ar vakcīnas HPV tiem.

Antivielu atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 tika noteikta, izmantojot pret tipu specifisku tiešo ELISA (2. versija, *MedImmune* metodoloģija, modificēts GSK), kas, kā pierādīts, cieši korelē ar uz pseidovirioniem balstītu neitralizācijas pārbaudi (PBNA).

Cervarix trīs devu izraisīta imunogenitāte tika novērtēta 5465 sievietēm vecumā no 9 līdz 55 gadiem un vairāk nekā 800 vīriešiem vecumā no 10 līdz 18 gadiem.

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 99% sākotnēji seronegatīviem subjektiem notika serokonversija gan pret HPV 16., gan 18. tipu vienu mēnesi pēc trešās devas. Vakcīnas ierosinātie IgG ģeometriskie vidējie titri (*Geometric Mean Titres*, GMT) bija daudz lielāki par titriem, kas novēroti sievietēm, kas iepriekš bija inficētas, bet kurām bija izzudusi HPV infekcija (dabiska infekcija). Sākotnēji seropozitīvi un seronegatīvi subjekti pēc vakcinācijas sasniedza vienādus titrus.

Imūnās atbildes reakcijas saglabāšanās pret Cervarix

Pētījumā 001/007 (kurā piedalījās vakcinācijas brīdī 15 – 25 gadus vecas sievietes) tika novērtēta imūnā atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 līdz 76 mēnešiem pēc vakcīnas pirmās devas ievadīšanas. Pētījumā 023 (kas ir daļa no pētījuma 001/007) imūnās atbildes novērtēšanu turpināja līdz 113 mēnešiem. 92 indivīdiem vakcīnas grupā bija imunogenitātes dati [M107-M113] intervālā pēc vakcīnas pirmās devas ar vidējo novērošanas ilgumu 8,9 gadi. No šiem indivīdiem 100% (95% TI: 96,1;100) saglabājās seropozitivitāte attiecībā uz HPV-16 un HPV-18, izmantojot ELISA pārbaudes metodi. Vakcīnas ierosinātie IgG GMT gan HPV-16, gan HPV-18 maksimumu sasniedza 7. mēnesī un tad pazeminājās un sasniedza plato no 18. mēneša līdz [M107-M113] intervālam ar ELISA GMT gan HPV-16, gan HPV-18, kas joprojām bija vismaz 10 reizes lielāki nekā ELISA GMT, kas novēroti sievietēm, kuras pārslimoja dabisko HPV infekciju.

Pētījumā 008 imunogenitāte līdz 48. mēnesim bija līdzīga atbildes reakcijai, kas novērota pētījumā 001. Līdzīgs kinētikas raksturojums tika novērots ar neitralizējošām antivielām.

Citā klīniskajā pētījumā (pētījums 014), kas veikts 15 - 55 gadus vecām sievietēm, visi subjekti bija seropozitīvi gan pret HPV 16., gan 18. tipu pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī). Taču GMT par 25 gadiem vecākām sievietēm bija zemāks. 470 pētāmo personu (142 vecumā no 15 līdz 25 gadiem, 172 vecumā no 26 līdz 45 gadiem un 156 vecumā no 46 līdz 55 gadiem), kas pabeidza HPV-014 pētījumu un saņēma 3 devu shēmu, novēroja līdz 10 gadiem pagarinājuma pētījumā HPV-060. Desmit gadus pēc pirmās devas lietošanas 100% pētāmo personu 15 – 25 gadu vecuma grupā, 99,2% 26 – 45 gadu vecuma grupā un 96,3% 46 – 55 gadu vecuma grupā joprojām bija seropozitīvi pret HPV-16 un pret HPV-18 attiecīgi 99,2%, 93,7% un 83,8%. Visās vecuma grupās GMT pret HPV-16 saglabājās vismaz 5 – 32 reizes lielāks un pret HPV-18 3 – 14 reizi lielāks nekā tām sievietēm, kam dabiskā infekcija (abi antigēni) tika izskausta.

Anamnētiskas (imūnās atmiņas) atbildes reakcijas pierādījumi

Pētījumā 024 (pētījuma 001/007 apakšgrupa), Cervarix izmēģinājuma deva tika ievadīta 65 pētāmajām personām ar vidēji 6,8 gadus ilgu starplaiku pēc pirmās vakcīnas devas ievadīšanas. Anamnētiskā imūnā atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 (ar ELISA) tika novērota vienu nedēļu un vienu mēnesi pēc izmēģinājuma devas, GMT vienu mēnesi pēc izmēģinājuma devas pārsniedza tos, kas novēroti vienu mēnesi pēc primārās 3 devu vakcinācijas.

Jaunām pieaugušām sievietēm pierādītās Cervarix efektivitātes pārņemšana uz pusaudzēm

Summārajā analīzē (HPV-029,-30 un -48) attiecīgi 99,7% un 100% sieviešu 9 gadu vecumā bija serokonversija attiecībā uz HPV 16. un 18. tipu pēc trešās devas (7. mēnesī) ar GMT bija vismaz 1,4 un 2,4 reizes lielāks nekā attiecīgi 10-14 gadus un 15 - 25 gadus vecām sievietēm.

Divos klīniskajos pētījumos (HPV-012 un -013), kas veikti meitenēm no 10 līdz 14 gadu vecumam, visiem subjektiem notika serokonversija gan pret HPV 16., gan 18. tipu pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī), GMT bija vismaz 2 reizes lielāks nekā 15 – 25 gadus vecām sievietēm.

Klīniskos pētījumos (HPV-070 un HPV-048), kuros piedalījās 9–14 gadus vecas meitenes (kurām izmantota divu devu shēma – 0. un 6. mēnesī vai 0. un 12. mēnesī) un 15–25 gadus jaunas sievietes (Cervarix saņēma saskaņā ar standartshēmu – 0., 1. un 6. mēnesī), visām pētāmām personām serokonversija uz abiem HPV tipiem (16. un 18.) notika vienu mēnesi pēc otrās devas. 9–14 gadus vecām meitenēm pēc divām devām novērotā imūnā atbildes reakcija nebija vājāka par atbildes reakciju, kas pēc trim devām novērota 15–25 gadus vecām sievietēm.

Ņemot vērā šos datus par imunogenitāti, var secināt, ka Cervarix vakcīna ir efektīva no 9–14 gadu vecuma.

Imūnās atbildes reakcijas ilgums 26 gadus vecām un vecākām sievietēm

III fāzes pētījumā (HPV-015) 26 gadus vecām un vecākām sievietēm vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas visām pētāmām personām notika serokonversija. Pēc 84 mēnešiem, t. i., 78 mēnešus pēc pilna vakcinācijas kursa pabeigšanas, 99,3% un 95,9% sākotnēji seronegatīvo sieviešu saglabājās seropozitivitāte attiecīgi uz anti-HPV-16 un anti-HPV-18 antivielām. Antivielu titri maksimumu sasniedza pēc 7 mēnešiem un pēc tam pakāpeniski mazinājās līdz 18. mēnesim, un stabilizējās, sasniedzot plato līdz 84. mēnesim.

Imunogenitāte 10 – 18 gadus veciem vīriešiem

Imunogenitāti vīriešiem vērtēja 2 klīniskos pētījumos HPV-011 (N=173) un HPV-040 (N=556). Dati liecināja, ka imunogenitāte vīriešiem un sievietēm ir līdzīga. Pētījumā HPV-011 visām pētāmām personām konstatēja serokonversiju pret HPV-16 un 18, un GMT līmeņi nebija zemāki kā tie, kas novēroti 15 – 25 gadus vecām sievietēm pētījumā HPV-012.

Datu salīdzināmība par klīnisko efektivitāti pret anālās atveres bojājumiem un ļaundabīgiem audzējiem

Pētījums par Cervarix efektivitāti pret anālās atveres pirmsvēža bojājumiem nav veikts. Tomēr pētījumos, kas veikti 9 – 14 gadus vecām meitenēm (pētījums HPV-071) un 18 – 45 gadus vecām sievietēm (pētījums HPV-010), viennozīmīgi pierādīts, ka imūnā atbildes reakcija, lietojot Cervarix, ir izteiktāka nekā lietojot salīdzināšanai izmantotu vakcīnu, kurai dati par efektivitāti pret anālās atveres pirmsvēža bojājumiem ir pārlicinoši un liecina par aizsardzību.

Imunogenitāte ar HIV inficētām sievietēm

Dienvidāfrikā veiktajā pētījumā HPV-020 Cervarix ievadīja 22 sievietēm, kurām nebija HIV infekcijas, un 42 sievietēm ar HIV infekciju (1. stadijā pēc PVO klasifikācijas; saskaņā ar protokolu izveidota grupa imunogenitātes novērtēšanai). Vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī) saskaņā ar *ELISA* metodi iegūtajiem rezultātiem visas pētāmās personas bija seropozitīvas attiecībā uz HPV 16 un 18, un seropozitivitāte pret HPV 16 un 18 saglabājās līdz 12. mēnesim. Ar HIV inficēto sieviešu grupā GMT vērtības bija mazākas (95% ticamības intervāli nepārklājās). Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Informācija par HIV inficētu sieviešu aizsardzību pret pastāvīgu infekciju vai pirmsvēža bojājumiem nav pieejama.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, vietējo panesamību, ietekmi uz fertilitāti, embriofetālo un postnatālo toksicitāti (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Seroloģiskie dati liecina par anti-HPV-16 un anti-HPV-18 antivielu pārneši ar pienu zīdīšanas periodā žurkām. Tomēr nav zināms, vai vakcīnas izraisītās antivielas izdalās mātes pienā cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds (NaCl)

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Ūdens injekcijām

Papildvielas skatīt 2. punktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Cervarix jāievada, cik drīz vien iespējams.

Tomēr tā stabilitāte, uzglabājot ārpus ledusskapja, pierādīta līdz 3 dienām 8°C - 25°C temperatūrā vai līdz 1 dienai 25°C - 37°C temperatūrā. Ja līdz šī perioda beigām vakcīna nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

Pēc iepakojuma pirmās atvēršanas vakcīnu ieteicams izlietot uzreiz. Ja vakcīna netiek izlietota uzreiz, tā jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C). Ja vakcīna netiek izlietota 6 stundu laikā, tā jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Par uzglabāšanu pēc iepakojuma pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml suspensijas flakonā (I tipa stikls) 2 devām ar aizbāzni (butilgumija).

Iepakojumā pa 1, 10 vai 100 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakona uzglabāšanas laikā var novērot smalkas, baltas nogulsnes ar dzidru, bezkrāsainu šķidrumu virspusē. Tā nav bojāšanās pazīme.

Gan pirms, gan pēc sakratīšanas flakona saturs pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparasts izskats.

Ja vērojamas kādas minētās pārmaiņas, vakcīna jāiznīcina.

Pirms lietošanas vakcīna labi jāsakrata.

Lietojot daudzdevu flakonu, katra 0,5 ml deva no tā jāpaņem ar sterilu adatu un šļirci.; jāuzmanās, lai izvairītos no satura piesārņošanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 17. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cervarix suspensija injekcijām pilnšļircē

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) satur:

| | |
|---|----------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. L1 tipa proteīnu ^{2,3,4} | 20 mikrogramus |
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. L1 tipa proteīnu ^{2,3,4} | 20 mikrogramus |

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV

²ar AS04 adjuvanta sistēmu, kas satur:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -dezacil-4'-monofosforila A lipīdu (MPL) ³ | 50 mikrogramus |
|---|----------------|

| | |
|--|-------------------------------------|
| ³ adsorbēta uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |
|--|-------------------------------------|

⁴L1 proteīns neinfekciozu, vīrusam līdzīgu daļiņu (VLP) veidā, ko ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot Bakulovīrusa ekspresijas sistēmu, kurā izmantotas no *Trichoplusia ni* iegūtas Hi-5 Rix4446 šūnas

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

Duļķaina, balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cervarix ir vakcīna lietošanai no 9 gadu vecuma anālās atveres un dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres) pirmsvēža bojājumu un dzemdes kakla un anālās atveres vēža, ko izraisījuši noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi, profilaksei. Svarīgu informāciju par šo indikāciju atbalstošiem datiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Cervarix jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Vakcinēšanas grafiks ir atkarīgs no personas vecuma.

| Vecums pirmās injekcijas laikā | Imunizācija un tās grafiks |
|--------------------------------|--|
| 9 -14 gadi* | Divas 0,5 ml devas. Otrā devu ievada 5 – 13 mēnešus pēc pirmās devas |
| No 15 gadu vecuma | Trīs 0,5 ml devas 0., 1. un 6. mēnesī** |

* Ja vakcīnas otrā deva ir ievadīta agrāk nekā pagājuši 5 mēneši pēc pirmās devas, vienmēr jāievada trešā deva.

** Ja nepieciešams elastīgāks vakcinācijas grafiks, otro devu var ievadīt 1 – 2,5 mēnešus pēc pirmās devas un trešo devu var ievadīt 5 – 12 mēnešus pēc pirmās devas.

Papildu balstdevas nepieciešamība nav noskaidrota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Indivīdiem, kuri saņem pirmo Cervarix devu, ieteicams pabeigt pilnu vakcinācijas kursu ar Cervarix (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (bērni līdz 9 gadu vecumam)

Cervarix nav ieteicams lietot bērniem līdz 9 gadu vecumam datu trūkuma dēļ par lietošanas drošumu un imunogenitāti šajā vecuma grupā.

Ievadīšanas veids

Cervarix jāievada intramuskulārā injekcijā deltveida muskuļa apvidū (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Cervarix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Dati par subkutānu Cervarix ievadīšanu nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Cervarix jāievada vienlaicīgi ar kādu citu injicējamu vakcīnu, šīs vakcīnas vienmēr jāievada dažādās injekciju vietās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā jebkuru injicējamu vakcīnu ievadīšanas gadījumā, vienmēr jābūt nekavējoties pieejamai atbilstoši medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai reti iespējamo anafilaktisko reakciju gadījumam pēc vakcīnas ievadīšanas.

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu iespējama sinkope (ģībšana), īpaši pusaudžiem. Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai manipulāciju veiktu vietā, kur nav iespējams savainojums samaņas zaudēšanas gadījumā.

Cervarix ievadīšana jāatliek indivīdiem, kuriem ir akūta smaga slimība ar drudzi. Taču viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav kontrindikācija imunizācijai.

Šo vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli.

Nav pieejami dati par subkutānu Cervarix ievadīšanu.

Tāpat kā citu intramuskulāri ievadāmu vakcīnu lietošanas gadījumā, arī Cervarix uzmanīgi lietojams indivīdiem ar trombocitopēniju vai kādiem citiem koagulācijas traucējumiem, jo pēc intramuskulāras ievadīšanas šiem indivīdiem iespējama asiņošana.

Tāpat kā jebkuru vakcīnu ievadīšanas gadījumā, visiem vakcinētajiem var nebūt aizsargājoša imūnā atbildes reakcija.

Cervarix aizsargās tikai pret 16. un 18. HPV tipa izraisītām slimībām un zināmā mērā pret slimībām, ko izraisījuši citi onkogēni HPV tipi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc jāturpina atbilstoši izsargāties no seksuāli transmisīvām slimībām.

Šī vakcīna paredzēta tikai profilaktiskai lietošanai, tā neiedarbojas pret aktīvu HPV infekciju vai pierādītu klīnisku slimību. Šai vakcīnai nav pierādīta terapeitiska darbība. Tāpēc vakcīna nav indicēta dzemdes kakla vēža vai dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN) ārstēšanai. Tā nav paredzēta arī citu bojājumu, kuru izcelsmē ir pierādīta HPV nozīme, vai jau esošas HPV infekcijas ar vakcīnas vai nevakcīnas tipiem progresēšanas profilaksei (skatīt 5.1. apakšpunktu "Efektivitāte sievietēm ar HPV-16 vai HPV-18 infekcijas pazīmēm pētījuma sākumā.").

Vakcinēšana neaizstāj regulārus dzemdes kakla izmeklējumus. Neviena vakcīna nav 100% efektīva, un Cervarix nenodrošinās aizsardzību pret visiem HPV tipiem vai pret jau esošu HPV infekciju, tāpēc regulāri dzemdes kakla izmeklējumi joprojām ir ļoti svarīgi, un tie jāveic saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Aizsardzības ilgums nav pilnīgi noskaidrots. Revakcinācijas devas(u) ievadīšanas laiks un nepieciešamība nav noskaidrota.

Izņemot sievietes ar asimptomātisku cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, par kurām ir pieejami ierobežoti imunogenitātes dati (skatīt 5.1. apakšpunktu), nav datu par Cervarix lietošanu indivīdiem ar pavājinātu imunitāti, piemēram, pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju. Šiem indivīdiem nevar izslēgt nepietiekamu imūno atbildes reakciju – tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā.

Nav datu par lietošanas drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu iespējamu Cervarix un citu HPV vakcīnu savstarpēju aizstāšanu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

No visiem klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti indivīdi, kuri pēdējos 3 mēnešos pirms pirmās vakcīnas ievadīšanas bija saņēmuši imūnglobulīnu vai asins preparātus.

Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar citām kombinētām, revakcinācijai paredzētām vakcīnām, kas satur difterijas (d), tetanusa (T) un garā klepus [acelulāra] (pa) komponentus ar vai bez inaktivēta poliomiēlīta vīrusa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcīnām), nerodoties klīniski nozīmīgai mijiedarbībai ar antivielu atbildes reakciju pret jebkuru no katras vakcīnas komponentiem. Secīgi ievadot kombinēto dTpa-IPV un Cervarix pēc viena mēneša, bija vērojama tendence uz zemākiem anti-HPV-16 un anti-HPV-18 ģeometriskajiem vidējiem titriem (*Geometric Mean Titres*, GMT), salīdzinot ar Cervarix vienu pašu. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar kombinēto A hepatīta (inaktivēto) un B hepatīta (rDNS) vakcīnu (Twinrix) vai ar B hepatīta (rDNS) vakcīnu (Engerix B).

Nav konstatēts, ka Cervarix ievadīšana vienlaikus ar Twinrix klīniski nozīmīgi traucētu antivielu atbildes reakcijai pret HPV un A hepatīta antigēniem. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ģeometriskā vidējā anti-HBs antivielu koncentrācija bija ievērojami mazāka, taču šī novērojuma klīniskais

nozīmīgums nav zināms, jo seroloģiskās aizsardzības indekss nemainījās. Individū daļa, kuri sasniedza anti-HBs ≥ 10 mSV/ml, bija 98,3% vienlaicīgi veiktas vakcinācijas gadījumā un 100%, vakcinējot tikai ar Twinrix. Līdzīgi rezultāti tika novēroti, Cervarix ievadot vienlaikus ar Engerix B, kad 97,9% indivīdu sasniedza anti-HBs ≥ 10 mSV/ml, salīdzinot ar 100%, vakcinējot tikai ar Engerix B.

Ja Cervarix jāievada vienlaikus ar citu injicējamo vakcīnu, vakcīnas vienmēr jāievada atsevišķās injekciju vietās.

Lietošana kopā ar hormonāliem pretapaugļošanās līdzekļiem

Klīniskos pētījumos aptuveni 60% sieviešu, kuras saņēma Cervarix, lietoja hormonālus pretapaugļošanās līdzekļus. Nav nekādu pierādījumu, ka hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu lietošanai ir ietekme uz Cervarix efektivitāti.

Lietošana kopā ar sistēmiskiem imūnsupresīviem līdzekļiem

Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti specifiski vakcīnas pētījumi grūtniecēm. Dati par grūtniecēm, kas apkopoti grūtniecības reģistros, epidemioloģiskajos pētījumos un pēc nejaušas lietošanas grūtniecības laikā klīniskajos pētījumos, nav pietiekami, lai secinātu, vai vakcinācija ar Cervarix ietekmē nevēlama grūtniecības iznākuma, arī spontānā aborta, risku.

Taču klīniskās izstrādes programmas laikā tika ziņots kopumā par 10 476 grūtniecības gadījumiem, to vidū 5387 sievietēm, kuras bija saņēmušas Cervarix. Kopumā grūtnieču daļa, kurām bija specifiski iznākumi (t. i., normāls bērns, patoloģisks bērns, to vidū ar iedzimtām koplībām, priekšlaicīgas dzemdības, kā arī spontānais aborts), ārstēšanas grupās bija vienāda.

Pētījumi dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz fertilitāti, grūtniecību, embrija / augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības apsvērumu dēļ vēlams izvairīties no Cervarix lietošanas grūtniecības laikā. Grūtniecēm un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, vakcināciju ieteicams atlikt vai pārtraukt līdz laikam, kad grūtniecība būs beigusies.

Barošana ar krūti

Klīniskos pētījumos nav pārbaudīta Cervarix ietekme uz zīdīto bērnu, ja vakcīna tiek ievadīta mātei.

Cervarix drīkst lietot zīdīšanas periodā tikai tad, ja iespējamie ieguvumi atsvēr iespējamo risku.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā „Nevēlamās blakusparādības” minētajām reakcijām var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļautas 10 – 72 gadus vecas meitenes un sievietes (no kurām 79,2% bija 10 – 25 gadus vecas iekļaušanas brīdī), Cervarix tika ievadīts 16 142 sievietēm, bet 13 811 sievietes saņēma kontrolpreparātu. Šos pētījumu dalībniekus novēroja attiecībā uz smagu blakusparādību rašanos visā pētījuma laikā. Iepriekš definētā dalībnieku apakšgrupā (Cervarix = 8130 pret kontroles preparātu = 5786) blakusparādības tika vērotas 30 dienas pēc katras injekcijas. Divos klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļauti 10 – 18 gadus veci vīrieši, 2617 vīrieši saņēma Cervarix, un viņus novēroja, veicot aktīvu drošuma uzraudzību.

Pēc vakcīnas ievadīšanas visbiežāk novērotās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā, kas radās 78% gadījumu no visu devu ievadīšanas. Vairums šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas un nebija ilgstošas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Par vismaz iespējami ar vakcināciju saistītām uzskatītās blakusparādības iedalītas pēc to biežuma.

Biežums tika apzīmēts šādi:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Biežums | Nevēlamās blakusparādības |
|---|-------------|---|
| Klīniskie pētījumi | | |
| Infekcijas un infestācijas | Retāk | Augšējo elpceļu infekcija |
| Nervu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | Galvassāpes |
| | Retāk | Reibonis |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Bieži | Kuņģa-zarnu trakta simptomi, tai skaitā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Bieži | Nieze, izsitumi, nātrene |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Ļoti bieži | Mialģija |
| | Bieži | Artralģija |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti bieži | Reakcijas injekcijas vietā, tai skaitā sāpes, apsārtums, pietūkums; nogurums |
| | Bieži | Drudzis ($\geq 38^\circ\text{C}$) |
| | Retāk | Citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sacietējums, vietēja parestēzija |
| Pēcregistrācijas pieredze | | |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Limfadenopātija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Alerģiskas reakcijas (arī anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas), angioedēma |
| Nervu sistēmas traucējumi | Nav zināms* | Sinkope vai vazovagālas reakcijas uz injekciju, reizēm kopā ar toniski-kloniskām kustībām (skatīt 4.4. apakšpunktu) |

* Par šiem traucējumiem ziņots spontāni, tāpēc nav iespējams ticami noskaidrot to biežumu

Klīniskos pētījumos, salīdzinot ar pacientēm, kam onkogēnā HPV DNS analīzes rezultāts bija negatīvs vai kas bija HPV-16 un HPV-18 antivielu seronegatīvas, pacientēm ar pārciestu vai esošu HPV infekciju novēroja līdzīgu drošuma aprakstu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, papilomas vīrusu vakcīnas, ATĶ kods J07BM02

Darbības mehānisms

Cervarix ir neinfekcioza rekombinanta vakcīna ar adjuvantu, kas izgatavota no ļoti attīrītām vīrusam līdzīgām onkogēnā HPV 16. un 18. tipa galvenā kapsīdas L1 proteīna daļiņām (*virus-like particles* - VLP). VLP nesatur vīrusa DNS, tāpēc tās nevar inficēt šūnas, vairoties vai izraisīt slimību. Pētījumos dzīvniekiem konstatēts, ka L1 VLP vakcīnas efektivitāti lielā mērā nosaka humorālās imūnās atbildreakcijas attīstība.

Tiek lēsts, ka HPV-16 un HPV-18 izraisa aptuveni 70% dzemdes kakla vēža gadījumu, 90% anālās atveres vēža gadījumu, 70% ar HPV saistītu augstas pakāpes vulvas un maksts intraepiteliālo jaunveidojumu gadījumu un 78% ar HPV saistītu augstas pakāpes anālās atveres (AIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu gadījumu.

Arī citi onkogēni HPV tipi var izraisīt anālās atveres un dzimumorgānu ļaundabīgus audzējus (aptuveni 30%). HPV 45., -31. un -33. tips ir 3 nevakcīnas HPV tipi, kas biežāk tiek atklāti plakanšūnu dzemdes kakla vēža (12,1%) un adenokarcinomas (8,5%) gadījumā.

Termins “anālās atveres un dzimumorgānu pirmsvēža bojājumi” 4.1. apakšpunktā atbilst augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliāliem jaunveidojumiem (CIN2/3), augstas pakāpes vulvas intraepiteliālajiem jaunveidojumiem (VIN2/3) un augstas pakāpes maksts intraepiteliālajiem jaunveidojumiem (VaIN2/3) un augstas pakāpes anālās atveres intraepiteliālajiem jaunveidojumiem (AIN 2/3).

Klīniskie pētījumi

Klīniskā efektivitāte 15 – 25 gadus vecām sievietēm

Cervarix efektivitāte tika novērtēta divos kontrolētos, dubultmaskētos, randomizētos II un III fāzes klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas kopumā 19 778 sievietes vecumā no 15 līdz 25 gadiem.

II fāzes pētījumā (pētījums 001/007) bija iekļautas tikai sievietes, kurām:

- pārbaudēs bija negatīvs rezultāts uz onkogēno 16., 18., 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., 59., 66. un 68. tipa HPV DNS;
- bija seronegatīvas uz HPV=16 un HPV-18 un
- bija normāla citoloģija.

Primārais efektivitātes vērtētais raksturlielums bija gadījuma inficēšanās ar HPV-16 un/vai HPV-18. 12 mēnešu ilga persistējoša infekcija tika novērtēta kā papildu efektivitātes vērtētais raksturlielums.

III fāzes pētījumā (pētījums 008) bija iekļautas sievietes, kurām nebija veikts iepriekšējs skrīnings uz HPV infekcijas esamību, t. i., neatkarīgi no sākotnējās citoloģijas un HPV seroloģiskā un DNS stāvokļa. Primārais efektivitātes vērtētais raksturlielums bija CIN2+, kas saistīts ar HPV-16 un/vai

HPV-18 (HPV-16/18). 2. un 3. pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālie jaunveidojumi (CIN) (CIN2/3) un dzemdes kakla adenokarcinoma *in situ* (AIS) klīniskajos pētījumos tika izmantota kā dzemdes kakla vēža surogātmarķieri. Sekundārie vērtētie raksturlielumi ietvēra 6 un 12 mēnešu persistējošu infekciju.

Pierādīts, ka arī persistējoša infekcija, kas ilgst vismaz 6 mēnešus, 15 – 25 gadus vecām sievietēm ir atbilstošs dzemdes kakla vēža surogātmarķieris.

Profilaktiskā efektivitāte pret HPV-16/18 ar onkogēniem HPV tiem iepriekš neinficētā populācijā

Pētījumā 001 sievietes (N=1113) tika vakcinētas, efektivitāte tika novērtēta līdz 27. mēnesim. Sieviešu apakšgrupa (N=776), kas tika vakcinētas pētījumā 001, pētījumā 007 tika novērotas līdz 6,4 gadus ilgi (apmēram 77 mēnešus) pēc pirmās devas (vidējā novērošana 5,9 gadi). Pētījuma 001 kontrolgrupā bija pieci 12 mēnešu ilgas HPV-16/18 infekcijas gadījumi (4 HPV-16; 1 HPV-18) un vakcīnas grupā bija viens HPV-16 gadījums. Pētījumā 007 Cervarix efektivitāte pret 12 mēnešu persistējošu HPV-16/18 infekciju bija 100% (95% TI: 80,5; 100). Bija sešpadsmit persistējošas HPV-16 infekcijas gadījumi un pieci persistējošas HPV-18 infekcijas gadījumi – visi kontrolgrupā.

Pētījumā HPV-023 Brazīlijas grupas personas (N=437) no pētījuma 001/007 tika novērotas vidēji 8,9 gadus (standartnovirze 0,4 gadi) pēc pirmās devas. Pētījuma HPV-023 vakcīnas grupā, pabeidzot pētījumu, nebija infekcijas vai histopatoloģisku bojājumu gadījumu, kas saistīti ar HPV-16 vai HPV-18. Placebo grupā 4 gadījumos bija 6 mēnešu persistējoša infekcija un 1 gadījumā – 12 mēnešu persistējoša infekcija. Pētījumā nebija iespējams parādīt atšķirību starp vakcīnas un placebo grupu attiecībā uz šiem galauztādījumiem.

Profilaktiskā efektivitāte pret HPV-16/18 ar HPV-16 un/vai HPV-18 neinficētām sievietēm

Pētījumā HPV-008 primārās efektivitātes analīzes tika veiktas protokolam atbilstošā grupā (*According to Protocol* - ATP grupa: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas un ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī un DNS negatīvas 6. mēnesī attiecībā uz tiem HPV tiem, kas tiek analizēti). Šajā grupā bija sievietes ar normālu vai zemas pakāpes citoloģiju sākumā, un netika iekļautas tikai sievietes ar augstas pakāpes citoloģiju (0,5% kopējās populācijas). Gadījumu skaitīšana ATP grupā sākās 1. dienā pēc trešās vakcīnas devas ievadīšanas.

Kopumā 74% iekļauto sieviešu nekad nebija inficētas ar HPV-16 un HPV-18 (t. i., DNS negatīvas un seronegatīvas iekļaušanas brīdī pētījumā).

Veiktas divas pētījuma HPV-008 analīzes – notikuma ierosināta analīze, kas veikta, kad ATP grupā tika sasniegti vismaz 36 CIN2+ gadījumi, kas saistīti ar HPV-16/18, un pētījuma nobeiguma analīze.

Vakcīnas efektivitāte pret primāro vērtēto galauztādījumu CIN2+ pētījuma beigās parādīta 1. tabulā. Papildanalīzē tika vērtēta Cervarix efektivitāte pret CIN3+, kas saistīta ar HPV-16/18.

1. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (ATP grupa)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | ATP grupa ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|-----------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Kontrolpreparāts (N = 7305) | Efektivitāte (95% TI) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9% (87,7; 98,4) |
| CIN3 + | 2 | 24 | 91,7% (66,6; 99,1) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
⁽¹⁾ ATP: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī, un DNS negatīvas 6. mēnesī uz attiecīgajiem HPV tipiem (HPV-16 vai HPV-18)
⁽²⁾ ietver četrus CIN2+ un divus CIN3+ gadījumus, kad bojājumā tika atklāts cits onkogēns HPV tips vienlaikus ar HPV-16 vai HPV-18. Šie gadījumi nav ietverti HPV tipa piešķiršanas analīzē (skatīt zem tabulas).
⁽³⁾ vidējais novērošanas ilgums ir 40 mēnešu pēc 3. devas

Notikuma ierosinātā analīzē efektivitāte bija 92,9% (96,1% TI: 79,9; 98,3) pret CIN2+ un 80% (96,1% TI: 0,3; 98,1) pret CIN3+. Turklāt individuāli tika pierādīta statistiski nozīmīga vakcīnas efektivitāte pret CIN2+ saistībā ar HPV-16 un HPV-18.

Turpmākajos multiplu HPV tipu gadījumu izmeklējumos tika ņemts vērā HPV tips, ko atklāja ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) vismaz vienā no diviem iepriekšējiem citoloģijas paraugiem, papildus tiem, kas atklāti bojājumā, lai atšķirtu to HPV tipu(-s), kas vistīcāmāk izraisa bojājumu (HPV tipa piešķiršana). Šajā *post-hoc* analīzē netika ietverti gadījumi (vakcīnas grupā un kontrolgrupā), kas tika uzskatīti par cēloniski saistītiem ar HPV-16 vai HPV-18 infekciju, kas iegūta pētījuma laikā.

Pamatojoties uz HPV tipa piešķiršanas *post-hoc* analīzi, pētījuma nobeiguma analīzē bija 1 CIN2+gadījums vakcīnas grupā, salīdzinot ar 92 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 98,9% (95% TI: 93,8; 100)), un nebija neviena CIN3+ gadījuma vakcīnas grupā, salīdzinot ar 22 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 100% (95% TI: 81,8; 100)).

Notikuma ierosinātā analīzē ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1 saistībā ar HPV 16/18 bija 94,1% (96,1% TI: 83,4; 98,5). ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1+saistībā ar HPV 16/18 bija 91,7% (96,1% TI: 82,4; 96,7). Pētījuma nobeiguma analīzē ATP grupā novērotā vakcīnas efektivitāte pret CIN1 saistībā ar HPV 16/18, bija 92,8% (95% TI: 87,1; 96,4).

Pētījuma noslēguma analīzes laikā ar HPV-16 vai HPV-18 saistītā ATP kohortā bija 2 VIN2+ vai VaIN2+ gadījumi vakcīnas grupā un 7 gadījumi kontroles grupā. Pētījums nebija tā plānots, lai varētu pierādīt atšķirību starp vakcīnas un kontroles grupu attiecībā uz šiem kritērijiem.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem (6 mēnešus un 12 mēnešus persistējoša infekcija), kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti ATP grupā, parādīti 2. tabulā.

2. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (ATP grupa)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | ATP grupa ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7338) | Kontrolpreparāts (N = 7305) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n/N | n/N | |
| 6 mēnešus ilga infekcija | 35/7182 | 588/7137 | 94,3% (92,0;96,1) |
| 12 mēnešus ilga infekcija | 26/7082 | 354/7038 | 92,9% (89,4;95,4) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) ATP: ietver sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, ir DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī, un DNS negatīvas 6. mēnesī uz attiecīgajiem HPV tipiem (HPV-16 vai HPV-18)
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 40 mēnešu pēc 3. devas

Efektivitātes rezultāti notikumu ierosinātajā analīzē bija 94,3% (96,1% TI: 91,5; 96,3) pret 6 mēnešus ilgu infekciju un 91,4% (96,1% TI: 89,4; 95,4) pret 12 mēnešus ilgu infekciju.

Efektivitāte pret HPV-16/18 sievietēm ar HPV-16 vai HPV-18 infekcijas pierādījumiem iekļaušanas brīdī pētījumā

Nebija nekādu pierādījumu par aizsardzību pret slimību, ko izraisījuši HPV tipi, pret kuriem pētāmās personas bija HPV DNS pozitīvas iekļaušanas brīdī pētījumā. Taču indivīdi, kuri jau pirms vakcinēšanas bija inficēti (HPV DNS pozitīvi) ar vienu no HPV tipiem, kas saistīti ar vakcīnu, bija aizsargāti pret klīnisku slimību, ko izraisa cits vakcīnas HPV tips.

Efektivitāte pret 16. un 18. HPV tipu sievietēm neatkarīgi no esošas vai pārciestas infekcijas vai slimības

Kopējā vakcinēto grupā (*Total Vaccinated Cohort; TVC*) bija iekļautas visas pētāmās personas, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu neatkarīgi no viņu sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa. Šajā grupā bija sievietes gan ar esošu un/vai agrāku HPV infekciju, gan bez tās. Gadījumu skaitīšana TVC sākās 1. dienā pēc pirmās devas ievadīšanas. TVC aprēķinātā efektivitāte ir mazāka, jo šajā grupā ir sievietes ar jau esošu infekciju/bojājumiem, ko Cervarix, kā paredzams, neietekmē. TVC var aptuveni atbilst kopējai 15 – 25 gadus vecu sieviešu populācijai.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti TVC, parādīta 3. tabulā.

3. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (TVC)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | TVC ⁽¹⁾ | | |
|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8694) | Kontrolpreparāts (N = 8708) | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7% (49,6; 69,5) |
| CIN3 + | 51 | 94 | 45,7% (22,9; 62,2) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) TVC: ietver visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēmušas vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa sākumā. Šajā grupā iekļautas sievietes ar jau iepriekš esošām infekcijām/bojājumiem
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem (6 mēnešus un 12 mēnešus persistējoša infekcija), kas saistīti ar HPV-16/18 un novēroti TVC, parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret viroloģiskajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 (TVC)

| HPV-16/18 vērtētais raksturlielums | TVC ⁽¹⁾ | | |
|------------------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|
| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix n/N | Kontrolpreparāts n/N | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| 6 mēnešus persistējoša infekcija | 504/8863 | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8) |
| 12 mēnešus persistējoša infekcija | 335/8648 | 767/8671 | 57,5% (51,7;62,8) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
n = gadījumu skaits
(¹) TVC: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa.
(²) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Vispārējā vakcīnas ietekme uz dzemdes kakla HPV slimības slogu

HPV-008 pētījumā augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumu sastopamība tika salīdzināta placebo un vakcīnas grupā neatkarīgi no HPV DNS tipa bojājumā. TVC un TVC-iepriekš neinficētu sieviešu grupā vakcīnas efektivitāte pētījuma beigās tika pierādīta salīdzinājumā ar augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem (5. tabula).

TVC-iepriekš neinficētu sieviešu grupa ir TVC apakšgrupa, kurā ir sievietes ar normālu citoloģiju, kuras sākotnēji bija HPV DNS negatīvas uz 14 onkogēniem HPV tipiem un seronegatīvas uz HPV-16 un HPV-18.

5. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem neatkarīgi no HPV DNS tipa bojājumā

| | Pētījuma nobeiguma analīze ⁽³⁾ | | | | Efektivitāte (%; 95% TI) |
|---|---|----------|------------------|----------|--------------------------|
| | Cervarix | | Kontrolpreparāts | | |
| | N | Gadījumi | N | Gadījumi | |
| CIN2+ | | | | | |
| TVC iepriekš neinficētu sieviešu grupa ⁽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 iepriekš neinficētu sieviešu grupa ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2% (78,9; 98,7) |
| TVC ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6% (28,8; 58,7) |

N = katrā grupā iekļauto pētāmo personu skaits
(¹) TVC iepriekš neinficētu sieviešu grupa: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu), kurām bija normāla citoloģija un kuras sākotnēji bija HPV DNS negatīvas uz 14 onkogēniem HPV tipiem un seronegatīvas uz HPV-16 un HPV-18.
(²) TVC: iekļautas visas vakcinētās pētāmās personas (kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) neatkarīgi no sākotnējā HPV DNS stāvokļa, citoloģijas un seroloģiskā stāvokļa..
(³) vidējais novērošanas ilgums ir 44 mēneši pēc 1. devas

Pētījuma nobeiguma analīzē Cervarix samazināja noteiktas dzemdes kakla terapijas procedūras (ietver cilpas elektroķirurģisko eksēcizijas procedūru [*loop electrosurgical excision procedure* - LEEP], aukstā naža Cone un lāzerprocedūras) par 70,2% (95% TI: 57,8; 79,3)) TVC-iepriekš neinficētu sieviešu grupā un par 33,2% (95% TI: 20,8; 43,7) TVC grupā.

Krusteniskās aizsardzības efektivitāte

Cervarix krusteniskās aizsardzības efektivitāte pret histopatoloģiskajiem un viroloģiskajiem vērtētajiem galauztādījumiem (persistējoša infekcija) tika vērtēta pētījumā HPV-008 12 nevakcīnas onkogēniem HPV tiem. Pētījums nebija pietiekami apjomīgs, lai vērtētu efektivitāti pret atsevišķa HPV tipa izraisītu slimību. Primārā vērtētā galauztādījuma analīzi ietekmēja vairākas vienlaicīgas infekcijas CIN2+ bojājumos. Atšķirībā no histopatoloģiskajiem vērtētajiem galauztādījumiem, viroloģiskos vērtētos galauztādījumus mazāk iespaido vairākas infekcijas bojājumā. HPV-31, 33 un 45 bija nemainīga krustotā aizsardzība 6 mēnešu persistējošas infekcijas un CIN2+ galauztādījumos visās pētījuma grupās.

Pētījuma nobeigumā vakcīnas efektivitāte pret 6 mēnešus persistējošu infekciju un CIN2+, kas saistīta ar atsevišķiem nevakcīnas onkogēniem HPV tiem, parādīta 6. tabulā (ATP grupa).

6. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret nevakcīnas onkogēniem HPV tiem

| ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------|--------------------------|----------|------------------|--------------------------|
| HPV tips | 6 mēnešus persistējoša infekcija | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Kontrol-preparāts | Efektivitāte (%; 95% TI) | Cervarix | Kontrolpreparāts | Efektivitāte (%; 95% TI) |
| | n | n | | n | n | |
| Ar HPV-16 saistīti tipi (A9 sugas) | | | | | | |
| 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) |
| Ar HPV-18 saistīti tipi (A7 sugas) | | | | | | |
| 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) |
| Citi tipi | | | | | | |
| 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= gadījumu skaits | | | | | | |
| ⁽¹⁾ ATP: iekļautas sievietes, kuras saņēmušas 3 vakcīnas devas, bija DNS negatīvas 0. mēnesī un 6. mēnesī pret atbilstošo HPV tipu. | | | | | | |
| Tika aprēķinātas ticamības intervāla robežas attiecībā uz vakcīnas efektivitāti. Kad tika iekļauta vērtība "nulle", t. i., kad apakšējā TI robeža ir <0, efektivitāte netiek uzskatīta par statistiski nozīmīgu. | | | | | | |
| Efektivitāte pret CIN3 tika parādīta tikai attiecībā uz HPV-31, un nebija pierādījumu par aizsardzību pret AIS vai jebkādu no HPV tiem. | | | | | | |

Klīniskā efektivitāte 26 gadus vecām un vecākām sievietēm

Cervarix efektivitāte tika vērtēta dubultmaskētā, randomizētā, III fāzes klīniskā pētījumā (HPV-015), kurā kopā piedalījās 5778 sievietes 26 – 72 gadu vecumā (mediāna: 37,0 gadi). Pētījums tika veikts Ziemeļamerikā, Latīņamerikā, Āzijas un Klusā okeāna reģionā un Eiropā. Galīgā analīze tika veikta pētījuma beigās – 7 gadus pēc 1. vakcinācijas.

Primārais vērtētais raksturlielums bija virusoloģiskā un histopatoloģiskā vērtētā raksturlieluma kombinācija: ar HPV-16/18 saistīta 6 mēnešu infekcijas saglabāšanās un/vai CIN1+. Efektivitātes primārās analīzes tika veiktas ATP grupā attiecībā uz efektivitāti un TVC grupā, kas ietvēra apakšgrupu, kurā līdz 15% bija sievietes, kam anamnēzē bija ar HPV saistīta infekcija vai slimība (definēta kā divas vai vairāk uztriepes ar patoloģiju pēc kārtas, novirze kolposkopijā vai dzemdes kakla biopsijā vai ārstēšana pēc konstatētas patoloģijas uztriepē vai kolposkopijā). Šīs apakšgrupas iekļaušana ļāva novērtēt profilakses efektivitāti populācijā, ko uzskata par reālos apstākļus atspoguļojošu, jo pieaugušas sievietes ir tā vecuma grupa, kam parasti tiek veikts dzemdes kakla skrīnings.

Vakcīnas efektivitāte pētījuma nobeigumā apkopota turpmāk tabulā.

Nav nekādu pierādījumu, vai persistējošas infekcijas, kas ilgst vismaz 6 mēnešus, novēršana sievietēm no 26 gadu vecuma ir atbilstošs dzemdes kakla vēža profilakses surogātmarķieris.

7. tabula. Vakcīnas efektivitāte pētījuma HPV-015 nobeigumā

| Vērtētais raksturlielums | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|--|--------------------|--------------|------------------------------|--------------------|--------------|------------------------------|
| | Cervarix | Kontrolgrupa | Efektivitāte % (96,2% TI) | Cervarix | Kontrolgrupa | Efektivitāte % (96,2% TI) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| HPV-16/18 | | | | | | |
| 6M PI un/vai 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 tikai pētāmām personām, kas bija sākotnēji seropozitīvas | 3/851 | 13/837 | 78% (15,0; 96,4) | 42/1211 | 65/1192 | 38,7% (6,3; 60,4) |
| Krusteniskās aizsardzības efektivitāte | | | | | | |
| 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) |
| N= pētāmo personu skaits katrā grupā n= pētāmo personu skaits katrā grupā, kas ziņoja par vismaz vienu notikumu 6M PI = 6 mēnešus persistējoša infekcija TI = ticamības intervāls ASC-US= nenosakāma nozīmīguma atipiskas šūnas (novirze citoloģijā) ⁽¹⁾ 3 vakcīnas devas, DNS negatīvas un seronegatīvas 0. mēnesī (ja vien nav norādīts) un DNS negatīvas 6. mēnesī attiecībā uz konkrēto HPV tipu (HPV-16 un/vai HPV-18) ⁽²⁾ vismaz viena vakcīnas deva neatkarīgi no HPV DNS un seroloģiskā statusa (ja vien nav norādīts) 0. mēnesī. Ietver 15% pētāmo personu ar HPV slimību/infekciju anamnēzē | | | | | | |

Ar onkogēniem, vakcīnā neiekļautiem tipiem saistītā efektivitāte pret \geq ASC-US (novirzes citoloģijā) bija 37,2% (96,2% TI [21,3; 50,1]) (ATP).

Efektivitāte pret CIN1+ neatkarīgi no HPV tipa, kas noteikts bojājumā, bija 22,9% (96,2% TI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nebija nekādu pierādījumu par aizsardzību pret HPV izraisītu slimību 25 gadus vecām un vecākām pētāmām personām, kas iekļaušanas brīdī pētījumā bija DNS pozitīvas un/vai ar novirzēm citoloģijā.

Imunogenitāte

Imūnā atbildes reakcija pret Cervarix pēc primārā vakcinācijas kursa

HPV vakcīnu lietošanas gadījumā nav noskaidrots minimālais antivielu līmenis, kas saistīts ar aizsardzību pret 2. vai 3. pakāpes CIN vai pret ilgstošu infekciju, kas saistīta ar vakcīnas HPV tiem.

Antivielu atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 tika noteikta, izmantojot pret tipu specifisku tiešo ELISA (2. versija, *MedImmune* metodoloģija, modificēts GSK), kas, kā pierādīts, cieši korelē ar uz pseidovirioniem balstītu neitralizācijas pārbaudi (PBNA).

Cervarix trīs devu izraisīta imunogenitāte tika novērtēta 5465 sievietēm vecumā no 9 līdz 55 gadiem un vairāk nekā 800 vīriešiem vecumā no 10 līdz 18 gadiem.

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 99% sākotnēji seronegatīviem subjektiem notika serokonversija gan pret HPV 16., gan 18. tipu vienu mēnesi pēc trešās devas. Vakcīnas ierosinātie IgG ģeometriskie vidējie titri (GMT) bija daudz lielāki par titriem, kas novēroti sievietēm, kas iepriekš bija inficētas, bet kurām bija izzudusi HPV infekcija (dabiska infekcija). Sākotnēji seropozitīvi un seronegatīvi subjekti pēc vakcinācijas sasniedza vienādus titrus.

Imūnās atbildes reakcijas saglabāšanās pret Cervarix

Pētījumā 001/007 (kurā piedalījās vakcinācijas brīdī 15 – 25 gadus vecas sievietes) tika novērtēta imūnā atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 līdz 76 mēnešiem pēc vakcīnas pirmās devas ievadīšanas. Pētījumā 023 (kas ir daļa no pētījuma 001/007) imūnās atbildes novērtēšanu turpināja līdz 113 mēnešiem. 92 indivīdiem vakcīnas grupā bija imunogenitātes dati [M107-M113] intervālā pēc vakcīnas pirmās devas ar vidējo novērošanas ilgumu 8,9 gadi. No šiem indivīdiem 100% (95% TI: 96,1;100) saglabājās seropozitivitāte attiecībā uz HPV-16 un HPV-18, izmantojot ELISA pārbaudes metodi.

Vakcīnas ierosinātie IgG GMT gan HPV-16, gan HPV-18 maksimumu sasniedza 7. mēnesī un tad pazeminājās un sasniedza platu no 18. mēneša līdz [M107-M113] intervālam ar ELISA GMT gan HPV-16, gan HPV-18, kas joprojām bija vismaz 10 reizes lielāki nekā ELISA GMT, kas novēroti sievietēm, kuras pārslimoja dabisko HPV infekciju.

Pētījumā 008 imunogenitāte līdz 48. mēnesim bija līdzīga atbildes reakcijai, kas novērota pētījumā 001. Līdzīgs kinētikas raksturojums tika novērots ar neitralizējošām antivielām.

Citā klīniskajā pētījumā (pētījums 014), kas veikts 15 – 55 gadus vecām sievietēm, visi subjekti bija seropozitīvi gan pret HPV 16., gan 18. tipu pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī). Taču GMT par 25 gadiem vecākām sievietēm bija zemāks. 470 pētāmo personu (142 vecumā no 15 līdz 25 gadiem, 172 vecumā no 26 līdz 45 gadiem un 156 vecumā no 46 līdz 55 gadiem), kas pabeidza HPV-014 pētījumu un saņēma 3 devu shēmu, novēroja līdz 10 gadiem pagarinājuma pētījumā HPV-060. Desmit gadus pēc pirmās devas lietošanas 100% pētāmo personu 15 – 25 gadu vecuma grupā, 99,2% 26 – 45 gadu vecuma grupā un 96,3% 46 – 55 gadu vecuma grupā joprojām bija seropozitīvi pret HPV-16 un pret HPV-18 attiecīgi 99,2%, 93,7% un 83,8%. Visās vecuma grupās GMT pret HPV-16 saglabājās vismaz 5 – 32 reizes lielāks un pret HPV-18 3 – 14 reīžu lielāks nekā tām sievietēm, kam dabiskā infekcija (abi antigēni) tika izskausta.

Anamnētiskas (imūnās atmiņas) atbildes reakcijas pierādījumi

Pētījumā 024 (pētījuma 001/007 apakšgrupa), Cervarix izmēģinājuma deva tika ievadīta 65 pētāmajām personām ar vidēji 6,8 gadus ilgu starplaiku pēc pirmās vakcīnas devas ievadīšanas. Anamnētiskā imūnā atbildes reakcija pret HPV-16 un HPV-18 (ar ELISA) tika novērota vienu nedēļu un vienu mēnesi pēc izmēģinājuma devas, GMT vienu mēnesi pēc izmēģinājuma devas pārsniedza tos, kas novēroti vienu mēnesi pēc primārās 3 devu vakcinācijas.

Jaunām pieaugušām sievietēm pierādītās Cervarix efektivitātes pārņemšana uz pusaudzēm

Summārajā analīzē (HPV-029,-30 un -48) attiecīgi 99,7% un 100% sieviešu 9 gadu vecumā bija serokonversija attiecībā uz HPV 16. un 18. tipu pēc trešās devas (7. mēnesī) ar GMT bija vismaz 1,4 un 2,4 reizes lielāks nekā attiecīgi 10-14 gadus un 15 - 25 gadus vecām sievietēm.

Divos klīniskajos pētījumos (HPV-012 un -013), kas veikti meitenēm no 10 līdz 14 gadu vecumam, visiem subjektiem notika serokonversija gan pret HPV 16., gan 18. tipu pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī), GMT bija vismaz 2 reizes lielāks nekā 15 – 25 gadus vecām sievietēm.

Klīniskos pētījumos (HPV-070 un HPV-048), kuros piedalījās 9–14 gadus vecas meitenes (kurām izmantota divu devu shēma – 0. un 6. mēnesī vai 0. un 12. mēnesī) un 15–25 gadus jaunas sievietes (Cervarix saņēma saskaņā ar standartshēmu – 0., 1. un 6. mēnesī), visām pētāmām personām serokonversija uz abiem HPV tipiem (16. un 18.) notika vienu mēnesi pēc otrās devas. 9–14 gadus vecām meitenēm pēc divām devām novērotā imūnā atbildes reakcija nebija vājāka par atbildes reakciju, kas pēc trim devām novērota 15–25 gadus vecām sievietēm.

Ņemot vērā šos datus par imunogenitāti, var secināt, ka Cervarix vakcīna ir efektīva no 9–14 gadu vecuma.

Imūnās atbildes reakcijas ilgums 26 gadus vecām un vecākām sievietēm

III fāzes pētījumā (HPV-015) 26 gadus vecām un vecākām sievietēm vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas visām pētāmām personām notika serokonversija. Pēc 84 mēnešiem, t. i., 78 mēnešus pēc pilna vakcinācijas kursa pabeigšanas, 99,3% un 95,9% sākotnēji seronegatīvo sieviešu saglabājās seropozitivitāte attiecīgi uz anti-HPV-16 un anti-HPV-18 antivielām. Antivielu titri maksimumu sasniedza pēc 7 mēnešiem un pēc tam pakāpeniski mazinājās līdz 18. mēnesim, un stabilizējās, sasniedzot plato līdz 84. mēnesim.

Imunogenitāte 10 – 18 gadus veciem vīriešiem

Imunogenitāti vīriešiem vērtēja 2 klīniskos pētījumos HPV-011 (N=173) un HPV-040 (N=556). Dati liecināja, ka imunogenitāte vīriešiem un sievietēm ir līdzīga. Pētījumā HPV-011 visām pētāmām personām konstatēja serokonversiju pret HPV-16 un 18, un GMT līmeņi nebija zemāki kā tie, kas novēroti 15 – 25 gadus vecām sievietēm pētījumā HPV-012.

Datu salīdzināmība par klīnisko efektivitāti pret anālās atveres bojājumiem un ļaundabīgiem audzējiem

Pētījums par Cervarix efektivitāti pret anālās atveres pirmsvēža bojājumiem nav veikts. Tomēr pētījumos, kas veikti 9 – 14 gadus vecām meitenēm (pētījums HPV-071) un 18 – 45 gadus vecām sievietēm (pētījums HPV-010), viennozīmīgi pierādīts, ka imūnā atbildes reakcija, lietojot Cervarix, ir izteiktāka nekā lietojot salīdzināšanai izmantotu vakcīnu, kurai dati par efektivitāti pret anālās atveres pirmsvēža bojājumiem ir pārlicinoši un liecina par aizsardzību.

Imunogenitāte ar HIV inficētām sievietēm

Dienvidāfrikā veiktajā pētījumā HPV-020 Cervarix ievadīja 22 sievietēm, kurām nebija HIV infekcijas, un 42 sievietēm ar HIV infekciju (1. stadijā pēc PVO klasifikācijas; saskaņā ar protokolu izveidota grupa imunogenitātes novērtēšanai). Vienu mēnesi pēc trešās devas ievadīšanas (7. mēnesī) saskaņā ar *ELISA* metodi iegūtajiem rezultātiem visas pētāmās personas bija seropozitīvas attiecībā uz HPV 16 un 18, un seropozitivitāte pret HPV 16 un 18 saglabājās līdz 12. mēnesim. Ar HIV inficēto sieviešu grupā GMT vērtības bija mazākas (95% ticamības intervāli nepārklājās). Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Informācija par HIV inficētu sieviešu aizsardzību pret pastāvīgu infekciju vai pirmsvēža bojājumiem nav pieejama.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, vietējo panesamību, ietekmi uz fertilitāti, embriofetālo un postnatālo toksicitāti (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Seroloģiskie dati liecina par anti-HPV-16 un anti-HPV-18 antivielu pārnesei ar pienu zīdīšanas periodā žurkām. Tomēr nav zināms, vai vakcīnas izraisītās antivielas izdalās mātes pienā cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds (NaCl)

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Ūdens injekcijām

Papildvielas skatīt 2. punktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Cervarix jāievada, cik drīz vien iespējams.

Tomēr tā stabilitāte, uzglabājot ārpus ledusskapja, pierādīta līdz 3 dienām 8°C - 25°C temperatūrā vai līdz 1 dienai 25°C - 37°C temperatūrā. Ja līdz šī perioda beigām vakcīna nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensijas pilnšļircē (I tipa stikls) ar virzuļaizbāzni (butilgumija) ar adatām vai bez tām.

Iepakojumā pa 1 vai 10 pilnšļircēm ar adatām vai bez tām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šļircēs uzglabāšanas laikā var novērot smalkas, baltas nogulsnes ar dzidru, bezkrāsainu šķidrumu virspusē. Tā nav bojāšanās pazīme.

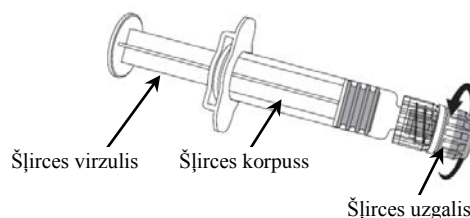
Gan pirms, gan pēc sakratīšanas šļirces saturs pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparasts izskats.

Ja vērojamas kādas minētās pārmaiņas, vakcīna jāiznīcina.

Pirms lietošanas vakcīna labi jāsakrata.

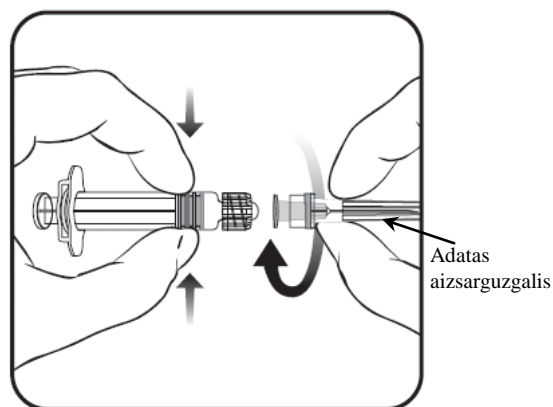
Norādījumi par vakcīnas ievadīšanu no pilnšļirces

1. Turot šļirces **korpusu** vienā rokā (izvairieties turēt šļirces virzuli), noskrūvējiet šļirces uzgali, pagriežot to pretēji pulksteņa rādītāja virzienam.



2. Lai piestiprinātu adatu šļircei, uzskrūvējiet adatu pulksteņa rādītāja virzienā uz šļirces, līdz sajutat, ka tā ir nofiksēta.

3. Noņemiet adatas aizsarguzgali, kas reizēm var būt diezgan stingrs.



4. Ievadiet vakcīnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 17. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
VIENAS DEVAS FLAKONS, IEPAKOJUMS PA 1, 10, 100**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cervarix suspensija injekcijām
Cilvēka papilomas vīrusa (Human Papillomavirus) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

| | |
|---|----------------|
| HPV 16. L1 tipa proteīnu ^{1,2} | 20 mikrogramus |
| HPV 18. L1 tipa proteīnu ^{1,2} | 20 mikrogramus |

¹ar adjuvantu AS04, kas satur:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -dezacil-4' - monofosforila A lipīdu (MPL) ² | 50 mikrogramus |
|---|----------------|

| | |
|--|-------------------------------------|
| ² adsorbēts uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |
|--|-------------------------------------|

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām
1 flakons
1 deva (0,5 ml)

10 flakoni
10 x 1 deva (0,5 ml)

100 flakoni
100 x 1 deva (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intramuskulārai lietošanai
Pirms lietošanas sakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/419/001 – iepakojumā pa 1
EU/1/07/419/002 – iepakojumā pa 10
EU/1/07/419/003 – iepakojumā pa 100

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
DAUDZDEVU FLAKONS, IEPAKOJUMS PA 1, 10, 100**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cervarix suspensija injekcijām, daudzdevas

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

| | |
|---|----------------|
| HPV 16. L1 tipa proteīnu ^{1,2} | 20 mikrogramus |
| HPV 18. L1 tipa proteīnu ^{1,2} | 20 mikrogramus |

¹ar adjuvantu AS04, kas satur:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -dezacil-4' - monofosforila A lipīdu (MPL) ² | 50 mikrogramus |
|---|----------------|

| | |
|--|-------------------------------------|
| ² adsorbēts uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |
|--|-------------------------------------|

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hlorīds

Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām

1 flakons

2 devas (1 ml)

10 flakoni

10 x 2 devas (1 ml)

100 flakoni

100 x 2 devas (1 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas sakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc iepakojuma pirmās atvēršanas jāizlieto uzreiz vai 6 stundu laikā, uzglabājot ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/419/010 – iepakojumā pa 1

EU/1/07/419/011 – iepakojumā pa 10

EU/1/07/419/012 – iepakojumā pa 100

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĪRCE AR ADATU VAI BEZ TĀS, IEPAKOJUMĀ PA 1, 10**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cervarix suspensija injekcijām pilnšīrcē

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

| | |
|---|----------------|
| HPV 16. L1 tipa proteīnu ^{1,2} | 20 mikrogramus |
| HPV 18. L1 tipa proteīnu ^{1,2} | 20 mikrogramus |

¹ar adjuvantu AS04, kas satur:

| | |
|---|----------------|
| 3- <i>O</i> -dezacil-4' - monofosforila A lipīdu (MPL) ² | 50 mikrogramus |
|---|----------------|

| | |
|--|-------------------------------------|
| ² adsorbēts uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |
|--|-------------------------------------|

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hlorīds

Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām pilnšīrcē

1 pilnšīrce

1 deva (0,5 ml)

10 pilnšīrces

10 x 1 deva (0,5 ml)

1 pilnšīrce + 1 adata

1 deva (0,5 ml)

10 pilnšīrces + 10 adatas

10 x 1 deva (0,5 ml)

1 pilnšīrce + 2 adatas

1 deva (0,5 ml)

10 pilnšīrces + 20 adatas

10 x 1 deva (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intramuskulārai lietošanai
Pirms lietošanas sakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/419/008 – iepakojumā pa 1 bez adatas
EU/1/07/419/009 – iepakojumā pa 10 bez adatām
EU/1/07/419/004 – iepakojumā pa 1 ar 1 adatu
EU/1/07/419/006 – iepakojumā pa 10 ar 10 adatām
EU/1/07/419/005 – iepakojumā pa 1 ar 2 adatām
EU/1/07/419/007 – iepakojumā pa 10 ar 20 adatām

13. SĒRIJA NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA VIENAS DEVAS FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cervarix
Suspensija injekcijām

i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
DAUDZDEVU FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cervarix
Suspensija injekcijām

i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 devas (1 ml)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cervarix
Suspensija injekcijām pilnšļircē

i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cervarix suspensija injekcijām

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cervarix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cervarix lietošanas
3. Kā lietot Cervarix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cervarix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cervarix un kādam nolūkam to lieto

Cervarix ir vakcīna, kas paredzēta aizsardzībai no 9 gadu vecuma pret cilvēka papilomas vīrusu (HPV) infekcijas izraisītām slimībām.

Šīs slimības ir:

- dzemdes kakla vēzis (t. i., dzemdes apakšējās daļas vēzis) un anālās atveres vēzis,
- dzemdes kakla un anālās atveres pirmsvēža bojājumi (dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres šūnu pārmaiņas, kurām ir varbūtība pārvērsties par vēzi).

Cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi, kas ir vakcīnā (HPV 16. un 18. tips), izraisa aptuveni 70% visu dzemdes kakla vēža gadījumu, 90% anālās atveres vēža gadījumu, 70% ar HPV saistīto vulvas un maksts pirmsvēža bojājumu un 78% ar HPV saistīto anālās atveres pirmsvēža bojājumu. Arī citi HPV tipi var izraisīt anālās atveres un dzimumorgānu vēzi. Cervarix neaizsargā pret visiem HPV tiem.

Ja sieviete tiek vakcinēta ar Cervarix, imūnsistēma (organisma dabiskā aizsargsistēma) izstrādās antivielas pret HPV 16. un 18. tipu. Klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka Cervarix pasargā no HPV izraisītām slimībām 15 gadus vecas un vecākas sievietes. Cervarix arī stimulē antivielu producēšanu 9 – 14 gadus vecām meitenēm.

Cervarix nav infekciozs, tāpēc tas nevar izraisīt ar HPV saistītas slimības.

Cervarix neizmanto, lai ārstētu ar HPV saistītas slimības, kas pastāv jau vakcinācijas brīdī.

Cervarix jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Cervarix lietošanas

Nelietojiet Cervarix šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu no Cervarix aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši ādas izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cervarix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas zilumi;
- ja Jums ir kāda slimība, kas mazina pretestību pret tādām infekcijām kā, piemēram, HIV infekcija;
- ja Jums ir smaga infekcija ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru. Varētu būt nepieciešams atlikt vakcināciju līdz atlabšanai. Neliela infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav kontrindikācija, taču vispirms aprunājieties ar ārstu.

Pēc vai pat pirms jebkuras injekcijas ar adatu iespējams ģībonis (īpaši pusaudžiem). Tādēļ pasakiet ārstam vai medicīnas māsai, ja Jums vai Jūsu bērnam agrāk ir bijis injekcijas izraisīts ģībonis.

Tāpat kā visas vakcīnas, Cervarix var pilnībā neaizsargāt visus vakcinētos cilvēkus.

Cervarix neaizsargās no HPV 16. vai 18. tipa izraisītām slimībām cilvēkus, kuri vakcinēšanas brīdī jau ir inficēti ar 16. vai 18. tipa cilvēka papilomas vīrusu.

Lai gan vakcinācija var Jūs pasargāt no dzemdes kakla vēža, tā neaizstāj regulāru dzemdes kakla izmeklēšanu. Jums jāturpina ievērot ārsta norādījumus par dzemdes kakla iztriepes pārbaudi/Pap testa veikšanu (pārbaude, lai atsiņātu pacientes ar HPV infekcijas izraisītām pārmaiņām dzemdes kakla šūnās) un profilaktiskajiem un aizsargājošajiem pasākumiem.

Cervarix neaizsargās pret visiem cilvēka papilomas vīrusa paveidiem, tāpēc jāturpina ievērot atbilstoša piesardzība, lai izvairītos no saskares ar HPV un seksuāli transmisīvām slimībām.

Cervarix neaizsargās pret citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomas vīruss.

Citas zāles un Cervarix

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar citām kombinētām, revakcinācijai paredzētām vakcīnām, kas satur difterijas (d), tetanusa (T) un garā klepus [acelulāra] (pa) komponentus ar vai bez inaktivēta poliomiēlīta vīrusa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcīnām), vai ar kombinētajām A hepatīta un B hepatīta vakcīnām (Twinrix) vai B hepatīta vakcīnām (Engerix B) dažādās injekciju vietās (citā Jūsu ķermeņa daļā, piem., otrā rokā) vienas un tās pašas vizītes laikā.

Cervarix var nebūt optimālās iedarbības, ja to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūno sistēmu.

Klīniskajos pētījumos perorālie pretapaugļošanās līdzekļi (t. i., tabletes) nemazināja ar Cervarix radīto aizsardzību.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai grūtniecība iestājas vakcinācijas kursa laikā, vai Jūs cenšaties panākt, lai iestājas grūtniecība, vakcināciju ieteicams atlikt vai pārtraukt līdz grūtniecības beigām.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Cervarix pasliktinās Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Taču, ja nejūtaties labi, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Cervarix satur nātrija hlorīdu.

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tā ir nātriju nesaturoša.

3. Kā lietot Cervarix

Kā vakcīna tiek ievadīta

Ārsts vai medicīnas māsa ievadīs Cervarix injekcijas veidā muskulī augšdelmā.

Cik tiek ievadīts

Cervarix ir paredzēts lietošanai, sākot no 9 gadu vecuma.

Kopējais injekciju skaits, ko saņemsiet, ir atkarīgs no Jūsu vecuma pirmās injekcijas veikšanas laikā.

Ja Jums ir 9–14 gadi,

Jums tiks veiktas 2 injekcijas:

pirmā injekcija – izvēlētajā datumā;

otrā injekcija – 5 līdz 13 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Ja esat 15 gadus veca vai vecāka,

Jums tiks veiktas 3 injekcijas:

pirmā injekcija – izvēlētajā datumā;

otrā injekcija – 1 mēnesi pēc pirmās injekcijas;

trešā injekcija – 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Ja nepieciešams, vakcinācijas shēmu var nedaudz mainīt. Vairāk informācijas lūdziet savam ārstam.

Ja Cervarix tiek ievadīts pirmajā devā, ieteicams izmantot Cervarix (bet ne citu vakcīnu pret HPV) arī visam turpmākajam vakcinācijas kursam.

Cervarix nav ieteicams ievadīt meitenēm līdz 9 gadu vecumam.

Vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt vēnā.

Ja esat aizmirsis devu

Ir svarīgi, lai Jūs ievērotu sava ārsta vai medicīnas māsas norādījumus par atkārtotajām vizītēm. Ja aizmirstat ierasties pie ārsta ieplānotajā laikā, lūdziet padomu ārstam.

Ja Jūs nepabeidzat pilnu vakcinācijas kursu (divas vai trīs injekcijas atkarībā no Jūsu vecuma vakcinācijas laikā), Jūs nevarat iegūt vislabāko atbildes reakciju un aizsardzību, ko sniedz vakcinācija.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kas radušās klīniskajos pētījumos ar Cervarix, ir šādas:

- ◆ Ļoti bieži (blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - sāpes vai diskomforta sajūta injekcijas vietā
 - apsārtums vai pietūkums injekcijas vietā
 - galvassāpes
 - muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai vājums (ko neizraisa fiziska slodze)
 - nogurums

- ◆ Bieži (blakusparādības, kas var rasties mazāk nekā 1 no 10, bet vairāk nekā 1 no 100 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):

- kuņģa un zarnu trakta simptomi, tai skaitā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā
 - niezoši, sarkani ādas izsitumi, nātrene
 - sāpes locītavās
 - drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ◆ Retāk (blakusparādības, kas var rasties mazāk nekā 1 no 100, bet vairāk nekā 1 no 1000 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
- augšējo elpceļu infekcija (deguna, rīkles vai trahejas infekcija)
 - reibonis
 - citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sacietējums, tirpšana vai nejutīgums.

Blakusparādības, par kurām ziņots Cervarix pēcreģistrācijas lietošanas laikā:

- alerģiskas reakcijas. Tās var atpazīt pēc:
 - niezošiem izsitumiem uz plaukstām un pēdām;
 - acu un sejas tūskas;
 - apgrūtinātas elpošanas vai rīšanas;
 - pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās un samaņas zuduma.
 Šīs reakcijas parasti rodas vēl ārsta kabinetā. Taču, ja Jūsu bērnam rodas kāds no šiem simptomiem, steidzami sazinieties ar ārstu.
- palielināti kakla, padušu vai cirkšņa limfmezgli;
- ģībonis, reizēm kopā ar drebuļiem vai stīvumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cervarix

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cervarix satur

- Aktīvās vielas ir:

| | |
|---|---------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. L1 tipa proteīns ^{2,3,4} | 20 mikrogrami |
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. L1 tipa proteīns ^{2,3,4} | 20 mikrogrami |

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV

| | |
|---|-------------------------------------|
| ² ar adjuvantu AS04, kas satur: 3- <i>O</i> -dezacil-4'-monofosforila A lipīdu (MPL) ³ | 50 mikrogramus |
| ³ adsorbēts uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH) ₃) | 0,5 miligrami Al ³⁺ kopā |

⁴L1 proteīns neinfekciozu, vīrusam līdzīgu daļiņu (VLP) veidā, ko ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot Bakulovīrusa ekspresijas sistēmu, kurā izmanto Hi-5 Rix4446 šūnas, kas iegūtas no insekta *Trichoplusia ni*.

- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds (NaCl), nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts (NaH₂PO₄·2 H₂O) un ūdens injekcijām.

Cervarix ārējais izskats un iepakojums

Suspensija injekcijām.

Cervarix ir duļķaina, balta suspensija.

Cervarix ir pieejams 1 devas flakonos (0,5 ml) iepakojumā pa 1, 10 vai 100.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pēc izņemšanas no ledusskapja Cervarix jāievada, cik drīz vien iespējams. Tomēr tā stabilitāte, uzglabājot ārpus ledusskapja, pierādīta līdz 3 dienām 8°C - 25°C temperatūrā vai līdz 1 dienai 25°C - 37°C temperatūrā. Ja šī perioda beigās vakcīna nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

Flakona uzglabāšanas laikā var novērot smalkas, baltas nogulsnes ar dzidru, bezkrāsainu šķidrumu virspusē. Tā nav bojāšanās pazīme.

Gan pirms, gan pēc sakratīšanas flakona saturs pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparasts izskats.

Ja vērojamas kādas minētās pārmaiņas, vakcīna jāiznīcina.

Pirms lietošanas vakcīna labi jāsakrata.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cervarix suspensija injekcijām, daudzdevas

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cervarix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cervarix lietošanas
3. Kā lietot Cervarix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cervarix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cervarix un kādam nolūkam to lieto

Cervarix ir vakcīna, kas paredzēta aizsardzībai no 9 gadu vecuma pret cilvēka papilomas vīrusu (HPV) infekcijas izraisītām slimībām.

Šīs slimības ir:

- dzemdes kakla vēzis (t. i., dzemdes apakšējās daļas vēzis) un anālās atveres vēzis,
- dzemdes kakla un anālās atveres pirmsvēža bojājumi (dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres šūnu pārmaiņas, kurām ir varbūtība pārvērsties par vēzi).

Cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi, kas ir vakcīnā (HPV 16. un 18. tips), izraisa aptuveni 70% visu dzemdes kakla vēža gadījumu, 90% anālās atveres vēža gadījumu, 70% ar HPV saistīto vulvas un maksts pirmsvēža bojājumu un 78% ar HPV saistīto anālās atveres pirmsvēža bojājumu. Arī citi HPV tipi var izraisīt anālās atveres un dzimumorgānu vēzi. Cervarix neaizsargā pret visiem HPV tiem.

Ja sievietē tiek vakcinēta ar Cervarix, imūnsistēma (organisma dabiskā aizsargsistēma) izstrādās antivielas pret HPV 16. un 18. tipu. Klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka Cervarix pasargā no HPV izraisītām slimībām 15 gadus vecas un vecākas sievietes. Cervarix arī stimulē antivielu producēšanu 9 – 14 gadus vecām meitenēm.

Cervarix nav infekciozs, tāpēc tas nevar izraisīt ar HPV saistītas slimības.

Cervarix neizmanto, lai ārstētu ar HPV saistītas slimības, kas pastāv jau vakcinācijas brīdī.

Cervarix jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Cervarix lietošanas

Nelietojiet Cervarix šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu no Cervarix aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši ādas izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cervarix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas zilumi;
- ja Jums ir kāda slimība, kas mazina pretestību pret tādām infekcijām kā, piemēram, HIV infekcija;
- ja Jums ir smaga infekcija ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru. Varētu būt nepieciešams atlikt vakcināciju līdz atlabšanai. Neliela infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav kontrindikācija, taču vispirms aprunājieties ar ārstu.

Pēc vai pat pirms jebkuras injekcijas ar adatu iespējams ģībonis (īpaši pusaudžiem). Tādēļ pasakiet ārstam vai medicīnas māsai, ja Jums vai Jūsu bērnam agrāk ir bijis injekcijas izraisīts ģībonis.

Tāpat kā visas vakcīnas, Cervarix var pilnībā neaizsargāt visus vakcinētos cilvēkus.

Cervarix neaizsargās no HPV 16. vai 18. tipa izraisītām slimībām cilvēkus, kuri vakcinēšanas brīdī jau ir inficēti ar 16. vai 18. tipa cilvēka papilomas vīrusu.

Lai gan vakcinācija var Jūs pasargāt no dzemdes kakla vēža, tā neaizstāj regulāru dzemdes kakla izmeklēšanu. Jums jāturpina ievērot ārsta norādījumus par dzemdes kakla iztriepes pārbaudi/Pap testa veikšanu (pārbaude, lai atspoguļotu pacientu ar HPV infekcijas izraisītām pārmaiņām dzemdes kakla šūnās) un profilaktiskajiem un aizsargājošajiem pasākumiem.

Cervarix neaizsargās pret visiem cilvēka papilomas vīrusa paveidiem, tāpēc jāturpina ievērot atbilstoša piesardzība, lai izvairītos no saskares ar HPV un seksuāli transmisīvām slimībām.

Cervarix neaizsargās pret citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomas vīruss.

Citas zāles un Cervarix

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar citām kombinētām, revakcinācijai paredzētām vakcīnām, kas satur difterijas (d), tetanusa (T) un garā klepus [acelulāra] (pa) komponentus ar vai bez inaktivēta poliomiēlīta vīrusa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcīnām), vai ar kombinētajām A hepatīta un B hepatīta vakcīnām (Twinrix) vai B hepatīta vakcīnām (Engerix B) dažādās injekciju vietās (citā Jūsu ķermeņa daļā, piem., otrā rokā) vienas un tās pašas vizītes laikā.

Cervarix var nebūt optimālās iedarbības, ja to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūno sistēmu.

Klīniskajos pētījumos perorālie pretapaugļošanās līdzekļi (t. i., tabletes) nemazināja ar Cervarix radīto aizsardzību.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai grūtniecība iestājas vakcinācijas kursa laikā, vai Jūs cenšaties panākt, lai iestājas grūtniecība, vakcināciju ieteicams atlikt vai pārtraukt līdz grūtniecības beigām.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Cervarix pasliktinās Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Taču, ja nejūtaties labi, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Cervarix satur nātrija hlorīdu.

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tā ir nātriju nesaturoša.

3. Kā lietot Cervarix

Kā vakcīna tiek ievadīta

Ārsts vai medicīnas māsa ievadīs Cervarix injekcijas veidā muskulī augšdelmā.

Cik tiek ievadīts

Cervarix ir paredzēts lietošanai, sākot no 9 gadu vecuma.

Kopējais injekciju skaits, ko saņemsiet, ir atkarīgs no Jūsu vecuma pirmās injekcijas veikšanas laikā.

Ja Jums ir 9–14 gadi,

Jums tiks veiktas 2 injekcijas:

pirmā injekcija – izvēlētajā datumā;

otrā injekcija – 5 līdz 13 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Ja esat 15 gadus veca vai vecāka,

Jums tiks veiktas 3 injekcijas:

pirmā injekcija – izvēlētajā datumā;

otrā injekcija – 1 mēnesi pēc pirmās injekcijas;

trešā injekcija – 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Ja nepieciešams, vakcinācijas shēmu var nedaudz mainīt. Vairāk informācijas lūdziet savam ārstam.

Ja Cervarix tiek ievadīts pirmajā devā, ieteicams izmantot Cervarix (bet ne citu vakcīnu pret HPV) arī visam turpmākajam vakcinācijas kursam.

Cervarix nav ieteicams ievadīt meitenēm līdz 9 gadu vecumam.

Vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt vēnā.

Ja esat aizmirsis devu

Ir svarīgi, lai Jūs ievērotu sava ārsta vai medicīnas māsas norādījumus par atkārtotajām vizītēm. Ja aizmirstat ierasties pie ārsta ieplānotajā laikā, lūdziet padomu ārstam.

Ja Jūs nepabeidzat pilnu vakcinācijas kursu (divas vai trīs injekcijas atkarībā no Jūsu vecuma vakcinācijas laikā), Jūs nevarat iegūt vislabāko atbildes reakciju un aizsardzību, ko sniedz vakcinācija.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kas radušās klīniskajos pētījumos ar Cervarix, ir šādas:

- ◆ Ļoti bieži (blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - sāpes vai diskomforta sajūta injekcijas vietā
 - apsārtums vai pietūkums injekcijas vietā
 - galvassāpes
 - muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai vājums (ko neizraisa fiziska slodze)
 - nogurums

- ◆ Bieži (blakusparādības, kas var rasties mazāk nekā 1 no 10, bet vairāk nekā 1 no 100 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - kuņģa un zarnu trakta simptomi, tai skaitā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā
 - niezoši, sarkani ādas izsitumi, nātrene
 - sāpes locītavās
 - drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ◆ Retāk (blakusparādības, kas var rasties mazāk nekā 1 no 100, bet vairāk nekā 1 no 1000 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - augšējo elpceļu infekcija (deguna, rīkles vai trahejas infekcija)
 - reibonis
 - citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sacietējums, tirpšana vai nejutīgums.

Blakusparādības, par kurām ziņots Cervarix pēcreģistrācijas lietošanas laikā:

- alerģiskas reakcijas. Tās var atpazīt pēc:
 - niezošiem izsitumiem uz plaukstām un pēdām;
 - acu un sejas tūskas;
 - apgrūtinātas elpošanas vai rīšanas;
 - pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās un samaņas zuduma.
 Šīs reakcijas parasti rodas vēl ārsta kabinetā. Taču, ja Jūsu bērnam rodas kāds no šiem simptomiem, steidzami sazinieties ar ārstu.
- palielināti kakla, padušu vai cirkšņa limfmezgli;
- ģībonis, reizēm kopā ar drebuļiem vai stīvumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cervarix

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc iepakojuma pirmās atvēršanas vakcīnu ieteicams izlietot uzreiz. Ja vakcīna netiek izlietota uzreiz, tā jāuzglabā ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Ja vakcīna netiek izlietota 6 stundu laikā, tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cervarix satur

- Aktīvās vielas ir:

| | |
|---|---------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. L1 tipa proteīns ^{2,3,4} | 20 mikrogrami |
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. L1 tipa proteīns ^{2,3,4} | 20 mikrogrami |

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV

²ar adjuvantu AS04, kas satur:

3-*O*-dezacil-4'- monofosforila A lipīdu (MPL)³ 50 mikrogramus

³adsorbēts uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH)₃) 0,5 miligrami Al³⁺ kopā

⁴L1 proteīns neinfekciozu, vīrusam līdzīgu daļiņu (VLP) veidā, ko ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot Bakulovīrusa ekspresijas sistēmu, kurā izmanto Hi-5 Rix4446 šūnas, kas iegūtas no insekta *Trichoplusia ni*.

- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds (NaCl), nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts (NaH₂PO₄·2 H₂O) un ūdens injekcijām.

Cervarix ārējais izskats un iepakojums

Suspensija injekcijām.

Cervarix ir duļķaina, balta suspensija.

Cervarix ir pieejams 2 devu flakonos (1 ml) iepakojumā pa 1, 10 vai 100.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pēc Cervarix izņemšanas no ledusskapja, to ir ieteicams ievadīt pēc iespējas ātrāk. Tomēr tā stabilitāte, uzglabājot ārpus ledusskapja, pierādīta līdz 3 dienām 8°C–25°C temperatūrā vai līdz 1 dienai 25°C–37°C temperatūrā. Ja šī perioda beigās vakcīna nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

Flakona uzglabāšanas laikā var novērot smalkas, baltas nogulsnes ar dzidru, bezkrāsainu šķidrumu virspusē. Tā nav bojāšanās pazīme.

Gan pirms, gan pēc sakratīšanas flakona saturs pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparasts izskats.

Ja vērojamas kādas minētās pārmaiņas, vakcīna jāiznīcina.

Pirms lietošanas vakcīna labi jāsakrata.

Lietojot daudzdevu flakonu, katra 0,5 ml deva no tā jāpaņem ar sterilu adatu un šļirci; jāuzmanās, lai izvairītos no satura piesārņošanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cervarix suspensija injekcijām pilnšļircē

Cilvēka papilomas vīrusa (*Human Papillomavirus*) vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cervarix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cervarix lietošanas
3. Kā lietot Cervarix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cervarix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cervarix un kādam nolūkam to lieto

Cervarix ir vakcīna, kas paredzēta aizsardzībai no 9 gadu vecuma pret cilvēka papilomas vīrusu (HPV) infekcijas izraisītām slimībām.

Šīs slimības ir:

- dzemdes kakla vēzis (t. i., dzemdes apakšējās daļas vēzis) un anālās atveres vēzis,
- dzemdes kakla un anālās atveres pirmsvēža bojājumi (dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres šūnu pārmaiņas, kurām ir varbūtība pārvērsties par vēzi).

Cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi, kas ir vakcīnā (HPV 16. un 18. tips), izraisa aptuveni 70% visu dzemdes kakla vēža gadījumu, 90% anālās atveres vēža gadījumu, 70% ar HPV saistīto vulvas un maksts pirmsvēža bojājumu un 78% ar HPV saistīto anālās atveres pirmsvēža bojājumu. Arī citi HPV tipi var izraisīt anālās atveres un dzimumorgānu vēzi. Cervarix neaizsargā pret visiem HPV tiem.

Ja sievietē tiek vakcinēta ar Cervarix, imūnsistēma (organisma dabiskā aizsargsistēma) izstrādās antivielas pret HPV 16. un 18. tipu. Klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka Cervarix pasargā no HPV izraisītām slimībām 15 gadus vecas un vecākas sievietes. Cervarix arī stimulē antivielu producēšanu 9 – 14 gadus vecām meitenēm.

Cervarix nav infekciozs, tāpēc tas nevar izraisīt ar HPV saistītas slimības.

Cervarix neizmanto, lai ārstētu ar HPV saistītas slimības, kas pastāv jau vakcinācijas brīdī.

Cervarix jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Cervarix lietošanas

Nelietojiet Cervarix šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret Cervarix aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši ādas izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cervarix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas zilumi;
- ja Jums ir kāda slimība, kas mazina pretestību pret tādām infekcijām kā, piemēram, HIV infekcija;
- ja Jums ir smaga infekcija ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru. Varētu būt nepieciešams atlikt vakcināciju līdz atlabšanai. Neliela infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nav kontrindikācija, taču vispirms aprunājieties ar ārstu.

Pēc vai pat pirms jebkuras injekcijas ar adatu iespējams ģībonis (īpaši pusaudžiem). Tādēļ pasakiet ārstam vai medicīnas māsai, ja Jums vai Jūsu bērnam agrāk ir bijis injekcijas izraisīts ģībonis.

Tāpat kā visas vakcīnas, Cervarix var pilnībā neaizsargāt visus vakcinētos cilvēkus.

Cervarix neaizsargās no HPV 16. vai 18. tipa izraisītām slimībām cilvēkus, kuri vakcinēšanas brīdī jau ir inficēti ar 16. vai 18. tipa cilvēka papilomas vīrusu.

Lai gan vakcinācija var Jūs pasargāt no dzemdes kakla vēža, tā neaizstāj regulāru dzemdes kakla izmeklēšanu. Jums jāturpina ievērot ārsta norādījumus par dzemdes kakla iztriepes pārbaudi/Pap testa veikšanu (pārbaude, lai atspējotu pacientus ar HPV infekcijas izraisītām pārmaiņām dzemdes kakla šūnās) un profilaktiskajiem un aizsargājošajiem pasākumiem.

Cervarix neaizsargās pret visiem cilvēka papilomas vīrusa paveidiem, tāpēc jāturpina ievērot atbilstoša piesardzība, lai izvairītos no saskares ar HPV un seksuāli transmisīvām slimībām.

Cervarix neaizsargās pret citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomas vīruss.

Citas zāles un Cervarix

Cervarix var ievadīt vienlaikus ar citām kombinētām, revakcinācijai paredzētām vakcīnām, kas satur difterijas (d), tetanusa (T) un garā klepus [acelulāra] (pa) komponentus ar vai bez inaktivēta poliomiēlīta vīrusa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcīnām), vai ar kombinētajām A hepatīta un B hepatīta vakcīnām (Twinrix) vai B hepatīta vakcīnām (Engerix B) dažādās injekciju vietās (citā Jūsu ķermeņa daļā, piem., otrā rokā) vienas un tās pašas vizītes laikā.

Cervarix var nebūt optimālās iedarbības, ja to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūno sistēmu.

Klīniskajos pētījumos perorālie pretapaugļošanās līdzekļi (t. i., tabletes) nemazināja ar Cervarix radīto aizsardzību.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai grūtniecība iestājas vakcinācijas kursa laikā, vai Jūs cenšaties panākt, lai iestājas grūtniecība, vakcināciju ieteicams atlikt līdz grūtniecības beigām.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Cervarix pasliktinās Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Taču, ja nejutaties labi, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Cervarix satur nātrija hlorīdu.

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tā ir nātriju nesaturīga.

3. Kā lietot Cervarix

Kā vakcīna tiek ievadīta

Ārsts vai medicīnas māsa ievadīs Cervarix injekcijas veidā muskulī.

Cik tiek ievadīts

Cervarix ir paredzēts lietošanai, sākot no 9 gadu vecuma.

Kopējais injekciju skaits, ko saņemsiet, ir atkarīgs no Jūsu vecuma pirmās injekcijas veikšanas laikā.

Ja Jums ir 9–14 gadi,

Jums tiks veiktas 2 injekcijas:

pirmā injekcija – izvēlētajā datumā;

otrā injekcija – 5 līdz 13 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Ja esat 15 gadus veca vai vecāka,

Jums tiks veiktas 3 injekcijas:

pirmā injekcija – izvēlētajā datumā;

otrā injekcija – 1 mēnesi pēc pirmās injekcijas;

trešā injekcija – 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Ja nepieciešams, vakcinācijas shēmu var nedaudz mainīt. Vairāk informācijas lūdziet savam ārstam.

Ja Cervarix tiek ievadīts pirmajā devā, ieteicams izmantot Cervarix (bet ne citu vakcīnu pret HPV) arī visam turpmākajam vakcinācijas kursam.

Cervarix nav ieteicams ievadīt meitenēm līdz 9 gadu vecumam.

Vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt vēnā.

Ja esat aizmirsis devu

Ir svarīgi, lai Jūs ievērotu sava ārsta vai medicīnas māsas norādījumus par atkārtotajām vizītēm. Ja aizmirstat ierasties pie ārsta ieplānotajā laikā, lūdziet padomu ārstam.

Ja Jūs nepabeidzat pilnu vakcinācijas kursu (divas vai trīs injekcijas atkarībā no Jūsu vecuma vakcinācijas laikā), Jūs nevarat iegūt vislabāko atbildes reakciju un aizsardzību, ko sniedz vakcinācija.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Citas blakusparādības, kas radušās klīniskajos pētījumos ar Cervarix, ir šādas:

- ◆ Ļoti bieži (blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - sāpes vai diskomforta sajūta injekcijas vietā
 - apsārtums vai pietūkums injekcijas vietā
 - galvassāpes
 - muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai vājums (ko neizraisa fiziska slodze)
 - nogurums

- ◆ Bieži (blakusparādības, kas var rasties mazāk nekā 1 no 10, bet vairāk nekā 1 no 100 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - kuņģa un zarnu trakta simptomi, tai skaitā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā
 - niezoši, sarkani ādas izsitumi, nātrene
 - sāpes locītavās
 - drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ◆ Retāk (blakusparādības, kas var rasties mazāk nekā 1 no 100, bet vairāk nekā 1 no 1000 vakcīnas devu ievadīšanas reizēm):
 - augšējo elpceļu infekcija (deguna, rīkles vai trahejas infekcija)
 - reibonis
 - citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sacietējums, tirpšana vai nejutīgums.

Blakusparādības, par kurām ziņots Cervarix pēcreģistrācijas lietošanas laikā:

- alerģiskas reakcijas. Tās var atpazīt pēc:
 - niezošiem izsitumiem uz plaukstām un pēdām;
 - acu un sejas tūskas;
 - apgrūtinātas elpošanas vai rīšanas;
 - pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās un samaņas zuduma.
 Šīs reakcijas parasti rodas vēl ārsta kabinetā. Taču, ja Jūsu bērnam rodas kāds no šiem simptomiem, steidzami sazinieties ar ārstu.
- palielināti kakla, padušu vai cirkšņa limfmezgli;
- ģībonis, reizēm kopā ar drebuļiem vai stīvumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cervarix

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cervarix satur

- Aktīvās vielas ir:

| | |
|---|---------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. L1 tipa proteīns ^{2,3,4} | 20 mikrogrami |
| Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. L1 tipa proteīns ^{2,3,4} | 20 mikrogrami |

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV

²ar adjuvantu AS04, kas satur:

3-*O*-dezacil-4'-monofosforila A lipīdu (MPL)³ 50 mikrogramus

³adsorbēts uz alumīnija hidroksīda, hidratēta (Al(OH)₃) 0,5 miligrami Al³⁺ kopā

⁴L1 proteīns neinfekciozu, vīrusam līdzīgu daļiņu (VLP) veidā, ko ražo ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot Bakulovīrusa ekspresijas sistēmu, kurā izmanto Hi-5 Rix4446 šūnas, kas iegūtas no insekta *Trichoplusia ni*.

- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds (NaCl), nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts (NaH₂PO₄·2 H₂O) un ūdens injekcijām.

Cervarix ārējais izskats un iepakojums

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

Cervarix ir duļķaina, balta suspensija.

Cervarix ir pieejams 0,5 ml pilnšļircēs ar adatām vai bez tām iepakojumā pa 1 vai 10.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pēc izņemšanas no ledusskapja Cervarix jāievada, cik drīz vien iespējams. Tomēr tā stabilitāte, uzglabājot ārpus ledusskapja, pierādīta līdz 3 dienām 8°C - 25°C temperatūrā vai līdz 1 dienai 25°C - 37°C temperatūrā. Ja šī perioda beigās vakcīna nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

Šļirces uzglabāšanas laikā var novērot smalkas, baltas nogulsnes ar dzidru, bezkrāsainu šķidrumu virspusē. Tā nav bojāšanās pazīme.

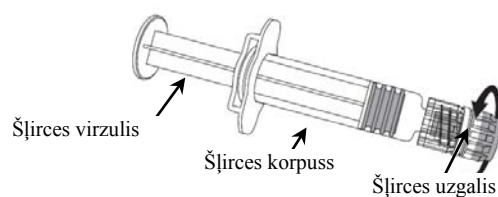
Gan pirms, gan pēc sakratīšanas šļirces saturs pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav redzamas kādas svešas daļiņas un/vai neparasts izskats.

Ja vērojamas kādas minētās pārmaiņas, vakcīna jāiznīcina.

Pirms lietošanas vakcīna labi jāsakrata.

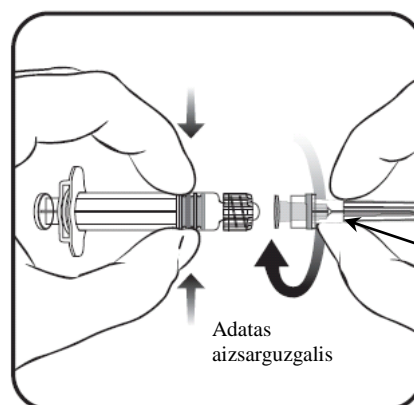
Norādījumi par vakcīnas ievadīšanu no pilnšļirces

1. Turot šļirces **korpusu** vienā rokā (izvairieties turēt šļirces virzuli), noskrūvējiet šļirces uzgali, pagriežot to pretēji pulksteņa rādītāja virzienam.



2. Lai piestiprinātu adatu šļircei, uzskrūvējiet adatu pulksteņa rādītāja virzienā uz šļirces, līdz sajūtat, ka tā ir nofiksēta.

3. Noņemiet adatas aizsarguzgali, kas reizēm var būt diezgan stingrs.



4. Ievadiet vakcīnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.