

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cervarix süstesuspensioon süstlis
Cervarix süstesuspensioon viaalis
Cervarix süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris

Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus (0,5 ml) sisaldab:

Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 16 L1 valk ^{2, 3, 4}	20 mikrogrammi
Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 18 L1 valk ^{2, 3, 4}	20 mikrogrammi

¹Inimese papilloomiviirus = HPV

²adjuveeritud AS04'ga, mis sisaldab:

3- <i>O</i> -desatsüül-4'-monofosforüüllipiid A'd (MPL) ³	50 mikrogrammi
--	----------------

³ adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃)	kokku 0,5 milligrammi Al ³⁺
--	--

⁴*Trichoplusiani*'st pärinevatel Hi-5 Rix4446 rakkudel põhinevat bakuloviiruse ekspressioonisüsteemi kasutava rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud L1 valgu mitteinfektioossed viiruslaadsed partiklid (VLPd).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.
Hägune valge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cervarix on vaktsiin inimese papilloomiviiruse (HPV) teatud onkogeensete alatüüpide põhjustatud anogenitaalpiirkonna (emakakaela, häbeme, tupe ja päraku) vähieelsete kahjustuste ning emakakaela- ja pärakuvähi profülaktikaks ja on mõeldud kasutamiseks alates 9 aasta vanusest. Seda näidustust toetavate andmete kohta vt olulist informatsiooni lõikudes 4.4 ja 5.1.

Cervarixi kasutamine peab olema kooskõlas kohalikul kehtivate ametlike soovitusetega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vaktsineerimisskeem sõltub isiku vanusest.

Vanus esimese süsti ajal	Vaktsineerimine ja skeem
9 kuni 14 aastat (kaasa arvatud)*	Kaks annust, kumbki 0,5 ml. Teine annus manustatakse 5 kuni 13 kuud pärast esimest annust.
Alates 15. aasta vanusest	Kolm annust, igaüks 0,5 ml kuudel 0, 1 ja 6**

* Kui teine vaktsiiniannus manustatakse enne 5 kuu möödumist pärast esimest annust, tuleb alati manustada ka kolmas annus.

** Kui vaktsineerimisel on vajalik paindlikkus, võib teise annuse manustada 1 kuni 2,5 kuud pärast esimest annust ja kolmanda annuse 5 kuni 12 kuud pärast esimest annust.

Revaktsineerimise vajalikkus ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Pärast Cervarixi esimese annuse manustamist on vaktsineeritutel soovitatav läbida täielik Cervarixi vaktsinatsioonikuur (vt lõik 4.4).

Lapsed (alla 9 aasta vanused)

Cervarixi ei soovitata kasutada alla 9-aastastel lastel ohutuse ja immunogeensuse andmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis.

Manustamisviis

Cervarix manustatakse lihasesiseses süstena deltalihase piirkonda (vt ka lõik 4.4 ja 4.5).

Cervarixi ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veeni ega nahasiseselt. Puuduvad andmed Cervarixi nahaaluse manustamise kohta (vt lõik 4.4).

Kui Cervarixi manustatakse samaaegselt mõne teise süstitava vaktsiiniga, tuleb vaktsiinide manustamiseks kasutada alati erinevaid süstekohti (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline ravi ja järelevalve olema alati kergesti kättesaadav harvadeks anafülaktilise reaktsiooni juhtudeks, mis võivad järgneda vaktsiini manustamisele.

Pärast vaktsineerimist või isegi enne vaktsineerimist võivad eriti teismelised minestada psühhogeense vastusena süstimisele. Minestamisega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud, nagu mööduvad nägemishäired, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemete liigutused taastumise ajal. Vältimaks minestamisest tingitud vigastusi, peavad olema tagatud vajalikud protseduurid.

Cervarixi manustamine tuleb edasi lükata isikutel, kellel esineb kõrge palavikuga kulgev haigus. Kerge haigestumine, nt nohu, ei ole vaktsineerimise vastunäidustus.

Vaktsiini ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veeni ega nahasiseselt. Puuduvad andmed Cervarixi nahaaluse manustamise kohta.

Nagu teisi lihasesiseselt manustatavaid ravimeid, tuleb ka Cervarixi manustada ettevaatusega trombotsütopeenia või hüübimishäiretega patsientidele, sest lihasesisesel manustamisel järgselt võib tekkida verejooks.

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, ei pruugi kaitsev immuunvastus ilmnedagi kõigil vaktsineeritudel.

Cervarix annab kaitse ainult HPV alatüüpide 16 ja 18 põhjustatud haiguste eest ning teatud määral haiguste eest, mis on põhjustatud teatud teiste HPV onkogeensete alatüüpide poolt (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb seksuaalselt levivate haiguste vältimiseks jätkata sobivate ettevaatusabinõude kasutamist.

Vaktsiin on ainult profülaktilise toimega ning ei oma mingit toimet aktiivsele HPV infektsioonile või arenenud kliinilisele haigusele. Vaktsiin ei avalda ravitoimet. Vaktsiin ei ole seetõttu näidustatud emakakaela vähi või tservikaalse intraepiteeliale neoplaasia (CIN) raviks. Vaktsiin ei ole mõeldud ka teiste HPV infektsiooniga seotud haiguskohtade või olemasoleva HPV infektsiooni (vaktsiinis sisalduvate või mittesisalduvate alatüüpidega) progressiooni vältimiseks (vt lõik 5.1 „Efektiivsus HPV-16/18 vastu naistel, kellel uuringusse kaasamisel oli HPV-16 või HPV-18 infektsioon“).

Vaktsineerimine ei asenda regulaarset emakakaela vähi seiret. Kuna ükski vaktsiin ei ole 100% efektiivne ja Cervarix ei taga kaitset kõigi HPV alatüüpide või olemasoleva HPV infektsiooni vastu, jääb rutiinne emakakaela vähi seire ülioluliseks vahendiks ning seda tuleb rakendada vastavalt kohalikele soovitudele.

Vaktsiini kaitsetoime kestus ei ole kindlaks määratud. Revaktsinatsiooni(de) vajadus ning ajastamine ei ole kindlaks määratud.

Puuduvad andmed Cervarixi kasutamise kohta immuunpuudulikkusega patsientidel, näiteks immunosupressiivset ravi saavatel isikutel, välja arvatud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV-ga) nakatunud asümptomaatilistel patsientidel, kelle kohta on immunogeensuse andmed saadaval (vt lõik 5.1). Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, ei pruugi nendel isikutel tekkida adekvaatset immuunvastust.

Puuduvad ohutuse, immunogeensuse ja efektiivsuse andmed, mis toetaksid Cervarixi ja teiste HPV vaktsiinide vaheldumisi kasutamist.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistest uuringutest jäeti välja isikud, kes olid saanud immunoglobuliine või verepõhiseid tooteid 3 kuu jooksul enne vaktsiini esimese annuse manustamist.

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Cervarixi võib manustada samaaegselt kombineeritud kordusvaktsiiniga, mis sisaldab difteeriat (d), teetanust (T) ja läkakõha [atsellulaarset] (pa) koos inaktiveeritud poliomüeliidiga (IPV) või inaktiveeritud poliomüeliidita - (dTpa, dTpa-IPV vaktsiinid), ilma et tekiks kliiniliselt märkimisväärne antikehade vastuse häiritus kummagi vaktsiini ühegi koostisosa suhtes. Kombineeritud dTpa-IPV järjestikune manustamine, millele üks kuu hiljem järgneb Cervarix, kaldus esile kutsuma madalamaid HPV-16 ja anti-HPV-18 geomeetrisi keskmisi tiitreid (GMTsid) kui ainult Cervarix manustamisel. Selle tähelepaneku kliiniline olulisus ei ole teada.

Cervarixi võib manustada ka samaaegselt meningokoki serotüüpide A, C, W-135, Y vastase teetanustoksoidi sisaldava konjugaatvaktsiiniga (MenACWY-TT), hepatiit A (inaktiveeritud) ja hepatiit B (rDNA) kombineeritud vaktsiiniga (Twinrix) või hepatiit B (rDNA) vaktsiiniga (Engerix B). Cervarixi manustamine samaaegselt Twinrixiga ei ole näidanud kliiniliselt olulist antikehade vastuse muutumist HPV ja hepatiit A antigeenide suhtes. Anti-HBs antikehade geomeetriline keskmine kontsentratsioon oli koosmanustamisel oluliselt väiksem, kuid selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada, kuna seroprotektsiooni määr ei muutu.

Anti-HBs ≥ 10 mIU/ml saavutanud isikute osakaal oli vaktsiinide koosmanustamise korral 98,3% ja ainult Twinrixiga manustamise korral 100%. Sarnaseid tulemusi täheldati, kui Cervarixi manustati samaaegselt Engerix B-ga, mille korral 97,9% uuritavatel saavutati anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, samas kui ainult Engerix B manustamisel saavutati sama tase 100% uuritavatel.

Kui Cervarixi antakse samaaegselt teise süstitava vaktsiiniga, tuleks vaktsiinid alati manustada erinevates süstekohtades.

Kasutamine koos hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega

Kliinilistes uuringutes kasutas hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate umbes 60% Cervarixi saanud naistest. Puuduvad andmed hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide mõju kohta Cervarixi toimele.

Kasutamine koos süsteemsete immunosupressiivsete ravimpreparaatidega

Vt lõik 4.4.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatel ei ole teostatud spetsiaalseid uuringuid vaktsiiniga. Rasedate registritest, epidemioloogilistest uuringutest ja seoses vaktsiini juhusliku manustamisega kliiniliste uuringute käigus rasedate kohta saadud andmed ei ole piisavad järeldamaks, kas vaksineerimine Cervarixiga omab rasedusele negatiivseid toimeid, kaasa arvatud spontaanabort, või mitte. Siiski teatati kliinilises arendusprogrammis kokku 10 476 rasestumisest, sealhulgas 5387 naisest, kes olid saanud Cervarixi. Teatud lõpptulemuste (nt normaalne laps, kaasasündinud väärarengutega laps, enneaegne sünnitus ja spontaanane abort) esinemissagedus oli erinevates ravigruppides kokkuvõttes sarnane.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet viljakusele, rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on raseduse ajal eelistatav Cervarixi kasutamist vältida. Rasedatel või rasestuda soovivatel naistel soovitatakse vaksineerimine raseduse lõpuni edasi lükata või vaksineerimiskuur katkestada.

Imetamine

Imetamise ajal emale manustatud Cervarixi mõju imikule ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Cervarixi võib imetamise ajal kasutada vaid juhul, kui saadav kasu ületab võimalikud ohud.

Fertiilsus

Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Mõned lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, kus osalesid 10...72-aastased tüdrukud ja naised (79,2% olid registreerimisel 10...25-aastased), manustati 16 142 naisele Cervarixi ning 13 811 naisele kontrollsüst. Vaksineeritud jälgiti tõsiste kõrvaltoimete hindamiseks kogu uuringu perioodil. Eelnevalt kindlaks määratud uuritavate alamhulka (Cervarix = 8130 *versus* kontroll = 5786) jälgiti peale iga süsti 30 päeva kõrvaltoimete osas. Kahes kliinilises uuringus, kus osalesid meessoost isikud vanuses 10...18 aastat, said 2617 meest Cervarixi ja neid jälgiti aktiivse ohutusseire käigus.

Kõige sagedamini esinevaks vaksineerimise järgseks reaktsiooniks oli süstekoha valu, mis esines 78% juhtudest. Üldjuhul olid reaktsioonid kerged või mõõdukad ning lühiajalised.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Vaksineerimisega võimalikus seoses olevad kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele:

Esinemissagedused on toodud järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100, < 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Kliinilised uuringud		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Seedetrakti häired	Sage	Seedetrakti nähud, kaasa arvatud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Sügelus/kihelus, lööve, nõgestõbi
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihasevalu
	Sage	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, punetus, turse, väsimus
	Sage	Palavik ($\geq 38\text{ °C}$)
	Aeg-ajalt	Muud süstekoha reaktsioonid nagu induratsioon, lokaalsed tundlikkushäired
Turuletulekujärgsed andmed		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata*	Lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata*	Allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid), angioödem
Närvisüsteemi häired	Teadmata*	Minestamine või vasovagaalne reaktsioon vastusena süstimisele, millega mõnikord kaasnevad toonilis-kloonilised liigutused (vt lõik 4.4)

*Kuna nendest kõrvaltoimetest teatati spontaanselt, ei ole võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust.

Kliinilistes uuringutes on sarnast ohutusprofiili täheldatud eelneva või kaasuva HPV nakkusega isikutel ja onkogeense HPV DNA suhtes negatiivsetel või HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seronegatiivsetel isikutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: vaktsiinid, papilloomiviiruse vaktsiinid, ATC kood: J07BM02

Toimemehhanism

Cervarix on adjuveeritud mittenakkuslik rekombinantne vaktsiin, mis on valmistatud onkogeensete HPV alatüüpide 16 ja 18 kapsiidivalgu L1 puhastatud viiruslaadsetest osakestest (VLP). VLP-d ei sisalda viiruse DNA-d, mistõttu ei ole nad võimelised nakatama rakke ega põhjustama haigust. Loomuuringud on näidanud, et L1 VLP vaktsiinide toime avaldub humoraalse immuunvastuse vahendusel.

HPV alatüübid 16 ja 18 põhjustavad hinnanguliselt ligikaudu 70% emakakaelavähi, 90% päarakuvähi, 70% HPV-infektsiooniga seotud häbeme ja tupe kõrge astme intraepiteeliale neoplaasia ning 78% HPV-infektsiooniga seotud pära kõrge astme (AIN 2/3) intraepiteeliale neoplaasia juhtudest. Teised onkogeensed HPV alatüübid võivad samuti põhjustada anogenitaalpiirkonna vähke (ligikaudu 30%). HPV 45, -31 ja -33 on kolm kõige tavalisemat vaktsiinis mittedisainitud HPV alatüüpi, mida on sedastatud lamerakulise emakakaelavähi (12,1%) ja adenokartsinoomi (8,5%) korral.

Termin „anogenitaalpiirkonna vähieelsed kahjustused“ lõigus 4.1 vastab kõrge astme emakakaela intraepiteeliale neoplaasiale (CIN 2/3), vulva kõrge astme intraepiteeliale neoplaasiale (VIN2/3), tupe kõrge astme intraepiteeliale neoplaasiale (VaIN2/3) ja pära kõrge astme intraepiteeliale neoplaasiale (AIN 2/3).

Kliinilised uuringud

Kliiniline efektiivsus 15- kuni 25-aastastel naistel

Cervarixi efektiivsust hinnati kahes kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud II ja III faasi kliinilises uuringus, kus osales 19 778 naist vanuses 15...25 aastat.

II faasi uuringusse (uuring 001/007) registreeriti ainult naised, kes olid:

- HPV onkogeensete alatüüpide DNA suhtes negatiivsed (alatüübid 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68)
- HPV 16 ja HPV 18 suhtes seronegatiivsed
- normaalse tsütoloogiaga

Esmane tulemusnäitaja oli HPV 16 ja/või HPV 18 infektsioon. Kaheteistkuulist püsivat infektsiooni hinnati kui täiendavat tulemusnäitajat.

III faasi uuringusse (uuring 008) registreeriti täpsustamata HPV infektsiooni staatusega naised, st sõltumata esialgselt tsütoloogiast, HPV seroloogiast ja DNA staatusest. Esmane tulemusnäitaja oli

HPV 16 ja/või HPV 18 (HPV-16/18) nakkusega seotud CIN2+. 2. ja 3. astme (CIN2/3) emakakaela intraepiteliaalset neoplaasiat (CIN) ja emakakaela *in situ* adenokartsinoomi (AIS) kasutati kliinilistes uuringutes emakakaelavähi surroogaatmarkeritena. Sekundaarsed tulemusnäitajad hõlmasid 6 ja 12 kuud kestnud püsivat infektsiooni.

Emakakaelavähi sobiva surroogaatmarkerina 15...25 aasta vanustel naistel on näidatud ka püsivat infektsiooni, mis kestab vähemalt 6 kuud.

Profülaktiline efektiivsus HPV 16/18 nakkuse vastu populatsioonis, kes olid onkogeensete HPV alatüüpide suhtes negatiivsed

Vaktsiini efektiivsust hinnati uuringus 001 vaktsineeritud naistel (N = 1 113) 27 kuu jooksul pärast vaktsineerimist. Uuringus 001 vaktsineeritud naiste alamhulka (N = 776) jälgiti edasi uuringus 007 6,4 aasta (keskmiselt 77 kuud) jooksul peale esimest annust (keskmiselt jälgiti 5,9 aastat). Uuringu 001 kontrollgrupis esines viis 12-kuulist HPV 16/18 infektsiooni juhtu (4 HPV 16, 1 HPV 18) ning vaktsiinigrupis üks HPV 16 juht. Uuringus 007 oli Cervarixi efektiivsus 12-kuulise HPV 16/18 nakkuse suhtes 100% (95% CI: 80,5; 100). Kontrollgrupis esines kuusteist püsivat HPV 16 infektsiooni ja viis püsivat HPV 18 infektsiooni juhtu.

Uuringus HPV-023 jälgiti uuringu 001/007 Brasiilia kohorti (N = 437) uuritavaid pärast esimese annuse manustamist keskmiselt 8,9 aasta jooksul (standardhälve 0,4 aastat). Uuringu lõpus ei esinenud HPV-023 uuringu vaktsiinirühmas infektsioonijuhtumeid ega HPV-16 või HPV-18 seotud histopatoloogilisi kahjustusi. Platseebogrupid oli neli 6 kuud püsiva infektsiooni juhtu ja üks 12 kuud püsiva infektsiooni juht. Uuring ei olnud piisavalt suur vaktsiini ja platseeborühma erinevuste tõestamiseks nende tulemusnäitajate osas.

Profülaktiline efektiivsus HPV 16/18 nakkuse vastu HPV 16 ja/või HPV 18 suhtes seronegatiivsetel naistel

Uuringus HPV-008 teostati esmased efektiivsuse analüüsid protokollile vastavuse kohordis (ATP kohort – *According to Protocol cohort* – hõlmas naise, kes said 3 vaktsiiniannust ja olid 0. kuul DNA negatiivsed ja seronegatiivsed ning 6. kuul DNA negatiivsed asjakohaste HPV alatüüpide suhtes). See kohort hõlmas naise, kellel oli algtasemel normaalne või madala astme tsütoloogia, ega kaasanud ainult neid naise, kellel oli kõrgema astme tsütoloogia (0,5% kogu populatsioonist). Juhtude arvestamine ATP kohorti algas 1. päeval pärast kolmandat vaktsiiniannust.

74,0% uuringusse registreeritud naistest olid nii HPV 16 kui ka HPV 18 suhtes naiivsed (st DNA negatiivsed ja seronegatiivsed uuringusse kaasamisel).

Tehtud on kaks HPV-008 uuringu analüüsi: sündmusest vallandatud analüüs tehti ATP kohordis kohe, kui leitud oli vähemalt 36 HPV-16/18 tüvega seotud CIN2+ juhtu, ja seejärel tehti uuringu lõpu analüüs.

Andmed vaktsiini efektiivsuse kohta esmase tulemusnäitaja CIN2 vastu uuringu lõpus on toodud tabelis 1. Täiendaval analüüsil hinnati Cervarixi efektiivsust HPV 16/18 seotud CIN3+ vastu.

Tabel 1. Vaktsiini efektiivsus HPV 16/18 seotud kõrge astme emakakaela kahjustuste vastu (ATP kohort)

HPV-16/18 tulemusnäitaja	ATP kohort ⁽¹⁾		
	Uuringu lõpu analüüs ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% efektiivsus (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6; 99,1)
N = isikute arv igas grupis n = juhtude arv			

- (¹) ATP: hõlmab naised, kes said 3 vaktsiiniannust, kes olid 0. kuul DNA negatiivsed ja seronegatiivsed ning 6. kuul DNA negatiivsed asjakohaste HPV alatüüpide suhtes (HPV-16 või HPV-18).
- (²) Sisaldab 4 juhtu CIN2+ ja 2 juhtu CIN3+, kus kahjustuskolde identifitseeriti teine onkogeenne HPV alatüüp lisaks HPV-16 või HPV-18. Neid juhte ei kaasatud HPV alatüübi määramise analüüsi (vt tabeli alt).
- (³) Keskmise jälgimisperioodi kestus 40 kuud pärast 3. annust.

Sündmusest vallandatud analüüsis oli tõhusus 92,9% (96,1% CI: 79,9; 98,3) CIN2+ vastu ja 80% (96,1% CI: 0,3; 98,1) CIN3+ vastu. Lisaks tõestati vaktsiini statistiliselt olulist tõhusust individuaalselt HPV-16 ja HPV-18 seotud CIN2+ vastu.

Mitme HPV alatüübiga juhtude edasise uuringu hinnangul on polümeraasiahela reaktsiooni (PCR) analüüsiga vähemalt ühes eelnevalt tehtud kahest tsütoloogia proovist tuvastatud HPV alatüübid, lisaks alatüüpidele, mis tuvastati haiguskolde selgitamiseks HPV alatüüpi(e), kõige suurema tõenäosusega haiguskolde põhjustajaks (HPV alatüübi määramine). Sellesse *post hoc* analüüsi ei kaasatud juhte (vaktsiinigrupis ja kontrollgrupis), mida ei peetud põhjuslikult seotuks uuringu ajal omandatud HPV 16 või HPV 18 infektsiooniga.

Tuginedes HPV alatüübile *post hoc* analüüsis, esines uuringu lõpu analüüsi kohaselt 1 CIN2+ juht vaktsiinigrupis *versus* 92 juhtu kontrollgrupis (efektiivsus 98,9% (95% CI: 93,8; 100)) ja CIN3+ juhud puudusid vaktsiinigrupis *versus* 22 juhtu kontrollgrupis (efektiivsus 100% (95% CI: 81,8; 100)).

Sündmusest vallandatud analüüsi korral oli ATP kohordis täheldatud vaktsiini efektiivsus HPV 16/18 seotud CIN1 vastu oli 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). ATP kohordis täheldatud vaktsiini efektiivsus HPV 16/18 seotud CIN1+ vastu oli 91,7% (96,1% CI: 82,4;96,7). Uuringu lõpu analüüsis oli ATP kohordis vaktsiini efektiivsus HPV 16/18 seotud CIN1 vastu 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

Uuringu analüüsi lõpuks esines ATP kohordis vaktsiinirühmas 2 VIN2+ või VaIN2+ juhtu ja kontrollrühmas 7 juhtu, mis olid seotud HPV-16-ga või HPV-18-ga. Uuring ei olnud piisavalt suur vaktsiini- ja kontrollrühma erinevuste tõestamiseks nende tulemusnäitajate osas.

ATP kohordis uuringu lõpus täheldatud vaktsiini efektiivsus HPV-16/18 seotud virooloogiliste tulemusnäitajate vastu (6 kuud ja 12 kuud kestnud püsiv infektsioon) on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini efektiivsus HPV-16/18 (ATP kohort) seotud virooloogiliste tulemusnäitajate vastu

HPV-16/18 tulemusnäitaja	ATP kohort ⁽¹⁾		
	Uuringu lõpu analüüs		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% efektiivsus (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuud kestnud püsiv infektsioon	35/7182	588/7137	94,3% (92,0; 96,1)
12 kuud kestnud püsiv infektsioon	26/7082	354/7038	92,9% (89,4; 95,4)
N = isikute arv igas grupis n = juhtude arv			
⁽¹⁾ ATP: hõlmab naised, kes said 3 vaktsiiniannust, kes olid 0. kuul DNA negatiivsed ja seronegatiivsed ning 6. kuul DNA negatiivsed asjakohaste HPV alatüüpide suhtes (HPV-16 või HPV-18)			
⁽²⁾ Keskmise jälgimisperioodi kestus 40 kuud pärast 3. annust.			

Tõhususe tulemused sündmusest vallandatud analüüsi korral 6 kuud püsinud infektsiooni vastu olid 94,3% (96,1% CI: 91,5; 96,3) ja 12 kuud püsinud infektsiooni vastu 91,4% (96,1% CI: 89,4; 95,4).

Efektiivsus HPV 16/18 vastu naistel, kellel esines HPV 16 või HPV 18 infektsioon uuringusse kaasamisel.

Puudus tõendus kaitse kohta haiguse vastu, mis oli põhjustatud HPV alatüüpide poolt, mille suhtes isikud olid HPV DNA positiivsed enne uuringusse kaasamist. Siiski olid isikud, kes olid enne vaktsineerimist infitseeritud (HPV DNA positiivsed) ühe vaktsiinis sisalduva HPV tüvega, kaitstud kliinilise haiguse eest, mis oli põhjustatud teise vaktsiinis sisalduva HPV alatüübi poolt.

Efektiivsus HPV 16 ja 18 alatüüpide vastu naistel kas eelneva infektsiooni/haigusega või ilma.

Täieliku vaktsineerimise kohort (*Total Vaccinated Cohort - TVC*) hõlmas isikuid, kes olid saanud vähemalt ühe vaktsiiniannuse olenemata nende algtaaseme HPV DNA staatusest, tsütoloogiast ja serostaatusest. See kohort hõlmas naisi kas olemasoleva/eelneva HPV infektsiooniga või ilma. Juhtude arvestamine TVC kohorti algas 1. päeval pärast esimest annust.

Efektiivsuse näitajad on TVC kohordis madalamad, kuna see kohort kaasas naisi eelneva infektsiooni/haiguskolletega, mida Cervarix eeldatavalt ei mõjuta.

TVC võib olla ligilähedastelt sarnane naiste üldpopulatsiooniga vanusevahemikus 15...25 aastat.

TVC kohordis täheldatud vaktsiini efektiivsus uuringu lõpus HPV-16/18 seotud kõrge astme emakakaela kahjustuste vastu on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsus HPV-16/18 (TVC) seotud kõrge taseme emakakaela kahjustuste vastu

HPV-16/18 tulemusnäitaja	TVC ⁽¹⁾		
	Uuringu lõpu analüüs ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontroll (N = 8708)	% efektiivsus (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9; 62,2)

N = isikute arv igas grupis
n = juhtude arv
(¹) TVC: sisaldab kõiki vaktsineeritud isikuid (kes said vähemalt 1 vaktsiiniannuse) olenemata algtaaseme HPV DNA staatusest, tsütoloogiast ja serostaatusest. See kohort sisaldab naisi eelneva infektsiooni/kahjustuskoldega.
(²) Keskmise jälgimisperiod 44 kuud pärast 1. annust.

TVC kohordis täheldatud vaktsiini efektiivsus uuringu lõpus HPV-16/18 seotud viroloogiliste tulemusnäitajate vastu (6 kuud ja 12 kuud kestnud püsiv infektsioon) on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus HPV-16/18 (TVC) seotud viroloogiliste tulemusnäitajate vastu

HPV-16/18 tulemusnäitaja	TVC ⁽¹⁾		
	Uuringu lõpu analüüs ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontroll	% efektiivsus (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuud kestnud püsiv infektsioon	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6; 64,8)
12 kuud kestnud püsiv infektsioon	335/8648	767/8671	57,5% (51,7; 62,8)

N = isikute arv igas grupis
n = juhtude arv
(¹) TVC: sisaldab kõiki vaktsineeritud isikuid (kes said vähemalt 1 vaktsiiniannuse) olenemata algtaaseme HPV DNA staatusest, tsütoloogiast ja serostaatusest.
(²) Keskmise jälgimisperiod 44 kuud pärast 1. annust.

Vaktsiini üldine mõju emakakaela HPV haigusele

Uuringus HPV-008 võrreldi kõrge astme emakakaela kahjustuste esinemissagedust platseebo ja vaktsiinigrupis olenemata HPV DNA tüübist kahjustuskoldes. TVC ja TVC-naiivses kohordis näidati uuringu lõpus vaktsiini efektiivsust kõrge astme emakakaela kahjustuste vastu (tabel 5).

TVC-naiivne kohort on TVC kohordi osarühm, mis sisaldab naisi, kellel on normaalne tsütoloogia, ning kes olid algtasemel HPV DNA negatiivsed 14 onkogeense HPV alatüübi suhtes ja seronegatiivsed HPV-16 ja HPV 18 suhtes.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus kõrge astme emakakaela kahjustuste vastu olenemata HPV DNA tüübist kahjustuskoldes

	Uuringu lõpu analüüs ⁽³⁾				% efektiivsus (95% CI)
	Cervarix		Kontroll		
	N	Juhud	N	Juhud	
CIN2+					
TVC-naiivsed ⁽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-naiivsed ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9; 98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8; 58,7)
N = isikute arv igas grupis					
⁽¹⁾ TVC naiivsed: sisaldab kõiki vaktsineeritud isikuid (kes said vähemalt 1 annuse vaktsiini), kellel on algtasemel normaalne tsütoloogia, kes on HPV DNA negatiivsed 14 onkogeense HPV alatüübi suhtes ja seronegatiivsed HPV-16 ja HPV 18 suhtes.					
⁽²⁾ TVC: sisaldab kõiki vaktsineeritud isikuid (kes said vähemalt 1 annuse vaktsiini), olenemata algtaseme HPV DNA staatusest, tsütoloogiast ja serostaatusest.					
⁽³⁾ Keskmise jälgimisperiood 44 kuud pärast 1. annust.					

Uuringu lõpu analüüsis vähendas Cervarix emakakaela raviprotseduure (sh emakakaela elektrokirurgiline linguga ekstsissioon [LEEP], külmnoaga konisatsioon ja laserprotseduurid) 70,2% (95% CI: 57,8; 79,3) võrra TVC-naiivsetel ja 33,2% võrra (95% CI: 20,8; 43,7) TVC patsientidel.

Ristkaitse efektiivsus

Cervarixi ristkaitse efektiivsust histopatoloogiliste ja virooloogiliste tulemusnäitajate vastu (püsiv infektsioon) hinnati uuringus HPV-008 12 vaktsiinis mittesisalduva onkogeense HPV alatüübi osas. Uuring ei olnud ülesehitatud hindamiseks efektiivsust individuaalsest HPV alatüübist tingitud haiguse vastu. Esmaste tulemusnäitajate analüüsi segas mitmikinfektsioonide olemasolu CIN2+ kahjustuskolletes. Erinevalt histopatoloogilistest tulemusnäitajatest segasid mitmikinfektsioonid virooloogilisi tulemusnäitajaid vähem.

Ainult HPV-31, -33 ja -45 osas näidati järjekindlat ristkaitset kõigi 6 kuu püsiva infektsiooni ja CIN2+ lõpp-punktide osas kõigis uuringu kohortides.

Uuringu lõpu vaktsiini efektiivsust vaktsiinis mittesisalduvate onkogeensete HPV alatüüpidega seotud 6 kuud kestnud püsiva infektsiooni ja CIN2+ vastu on toodud tabelis 6 (ATP kohort).

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus vaktsiinis mittesisalduvate onkogeensete HPV alatüüpide vastu

ATP ⁽¹⁾						
HPV alatüüp	6 kuud kestnud püsiv infektsioon			CIN2+		
	Cervarix	Kontroll	% efektiivsus (95% CI)	Cervari x	Kontroll	% efektiivsus (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16 seotud alatüübid (A9 liik)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0; 82,9)	5	40	87,5% (68,3; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6; 59,9)	13	41	68,3% (39,7; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (< 0,0; 17,2)	3	8	62,5% (< 0,0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (< 0,0; 21,0)	24	33	27,6% (< 0,0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (< 0,0; 7,7)	15	21	28,5% (< 0,0; 65,7)
HPV-18 seotud alatüübid (A7 liik)						
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% (< 0,0; 23,8)	1	5	80,0% (< 0,0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (< 0,0; 21,9)	11	15	26,8% (< 0,0; 69,6)
Teised alatüübid						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6; 27,9)	21	46	54,4% (22,0; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (< 0,0; 13,1)	7	13	46,1% (< 0,0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (< 0,0; 19,6)	7	16	56,4% (< 0,0; 84,8)
n= juhtude arv						
⁽¹⁾ ATP: hõlmas naisi, kes said 3 vaktsiiniannust, kes olid 0. kuul ja 6. kuul DNA negatiivsed asjakohaste HPV alatüüpide suhtes. Arvutati vaktsiini efektiivsuse usaldusintervalli piirid. Kui väärtus sisaldas 0, nt kui CI alumine piir oli < 0, ei peetud efektiivsust statistiliselt oluliseks.						
CIN3-vastane tõhusus on näidatud ainult HPV-31 vastu ja puudub tõestusmaterjal AIS-i vastase kaitse suhtes ükskõik missuguse HPV alatüübi korral.						

Kliiniline efektiivsus 26-aastastel ja vanematel naistel

Cervarixi efektiivsust hinnati topeltpimedas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (HPV-015), mis hõlmas kokku 5778 naist vanuses 26...72 aastat (mediaan: 37,0 aastat). Uuring korraldati Põhja-Ameerikas, Ladina-Ameerikas, Aasia Vaikse ookeani poolses osas ja Euroopas. Lõplik analüüs tehti uuringu lõppedes, 7 aastat pärast esimest vaktsineerimist.

Esmane tulemusnäitaja oli viroloogilise ja patohistoloogilise tulemusnäitaja kombinatsioon: HPV-16/18-ga seotud 6 kuud püsiv infektsioon ja/või CIN1+. Efektiivsuse esmased analüüsid tehti ATP kohordil, mida hinnati efektiivsuse suhtes, ja TVC kohordil, mis hõlmas kuni 15% naistest koosnevat alamrühma, kellel oli anamneesis HPV-ga seotud infektsioon või haigus (määratleti kui kahte või enamat järjestikust ebanormaalset Pap-testi leidu, ebanormaalset kolposkoopia leidu või emakakaela biopsiat või ravi pärast ebanormaalset Pap-testi või kolposkoopia leidu). Selle alamrühma kaasamine võimaldas hinnata profülaktilist efektiivsust populatsioonis, mis arvatakse peegeldavat

igapäevapraktikas täheldavat, kuna täiskasvanud naised on vanuserühm, kellele üldjuhul emakakaelavähi sõeluuring tehakse.

Vaktsiini efektiivsus uuringu lõppedes on kokkuvõtlikult esitatud alljärgnevas tabelis.

Puuduvad tõendid selle kohta, kas vähemalt 6 kuud kestva püsiva infektsiooni ennetamine on emakakaelavähi profülaktika sobiv surrogaatmarker 26-aastastel ja vanematel naistel.

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus uuringu HPV-015 lõppedes

Tulemus- näitaja	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervari x	Kontrol I	% efektiivsus (96,2% CI)	Cervarix	Kontroll	% efektiivsus (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6K PI ja/või CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6K 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% (< 0,0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (< 0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6K PI ainult uuritavatel, kes on uuringu alguses sero- positiivsed	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Ristkaitse efektiivsus						
HPV-31 6K PI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (< 0,0; 52,5)
HPV-45 6K PI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N = uuritavate arv igas rühmas n = uuritavate arv igas rühmas, kes teatasid vähemalt ühest sündmusest 6K PI = 6 kuud püsiv infektsioon CI = usaldusvahemik ASC-US (<i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) = kindlaks määramata tähendusega atüüpilised rakud (ebanormaalne tsütoloogiline leid) ⁽¹⁾ 3 vaktsiiniannust, DNA-negatiivsed ja seronegatiivsed 0. kuul (kui ei ole täpsustatud) ja asjakohaste HPV alatüüpide (HPV-16 ja/või HPV-18) suhtes DNA-negatiivsed 6. kuul ⁽²⁾ vähemalt üks vaktsiiniannus, sõltumata HPV DNA-st ja serostaatusest (kui ei ole täpsustatud) 0. kuul. Hõlmab 15% uuritavaid, kellel esines anamneesis varasem HPV haigus/infektsioon.</p>						

Efektiivsus vaktsiinis mittesisalduvate onkogeensete HPV tüüpidega seotud \geq ASC-US (ebanormaalne tsütoloogia) vastu oli 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Efektiivsus CIN1+ vastu olenemata kahjustuskoldes tuvastatud HPV tüübist oli 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Puudusid tõendid HPV poolt põhjustatud haiguse vastase kaitse kohta 25-aastastel ja vanematel uuritavatel, kes olid uuringuga liitumise ajal DNA-positiivsed ja/või ebanormaalse tsütoloogilise leiuga.

Immunogeensus

Immuunvastus Cervarixile pärast esmast vaktsinatsiooni kuuri

HPV vaktsiinide puhul ei ole kindlaks määratud minimaalset antikehade tiitrit, mis tagab kaitse vaktsiini HPV alatüüpide põhjustatud CIN 2 või 3 või püsiva infektsiooni vastu.

HPV alatüüpide 16 ja 18 suhtes tekkivat immuunvastust mõõdeti tüübispetsiifilise otsese ELISA testiga (2. versioon, MedImmune meetod, GSK poolt modifitseeritud), mis korreleerus viiruse pseudotüübil põhineva neutralisatsiooni testiga (PBNA).

Cervarixi kolme annuse indutseeritud immunogeensus on hinnatud 5465-l naissoost isikul vanuses 9...55 aastat ja enam kui 800-l meessoost isikul vanuses 10...18 aastat.

Kliinilistes uuringutes oli 18. kuuks pärast kolmanda annuse manustamist enam kui 99,9%-l algselt seronegatiivsel isikul toimunud serokonversioon nii HPV 16 kui ka HPV 18 suhtes. Vaktsiini indutseeritud IgG geomeetriselised keskmised tiitrid (GMT) olid märkimisväärselt suuremad võrreldes eelnevalt nakatunud, kuid hiljem HPV infektsioonist (looduslik nakkus) vabanenud naistega. Algselt seropositiivsetel ja seronegatiivsetel isikutel oli antikehade tiiter pärast vaktsineerimist sarnane.

Immuunvastuse püsimine Cervarixile

Uuringus 001/007, kus osalesid vaktsineerimise hetkel 15...25-aastased naised, hinnati 76 kuu jooksul pärast esimese vaktsiiniannuse manustamist HPV 16 ja HPV 18 alatüüpide suhtes tekkinud immuunvastust. Uuringus 023 (uuringu 001/007 alajaotus) hinnati immuunvastust jätkuvalt kuni 113 kuud. 92 isikul vaktsineeritute grupist olid immunogeensusandmed vahemikus [M107...M113] peale esimest vaktsiiniannust keskmiselt 8,9aastase jälgimisperioodi jooksul. 100% nendest isikutest (95% CI: 96,1; 100) jäid HPV 16 ja HPV 18 suhtes ELISA testis seropositiivseks.

Vaktsiini indutseeritud IgG GMT-s HPV 16 ja HPV 18 suhtes oli kõige kõrgem 7. kuul, seejärel see langes, et saavutada platoo 18. kuul [M107...M113] intervallis koos ELISA GMT-s HPV 16 ja HPV 18 alatüüpide suhtes GMT siiski vähemalt 10 korda kõrgem kui ELISA GMT-s jälgitud naistel, kes paranesid HPV infektsioonist.

Uuringus 008 oli immunogeensus kuni 48. kuuni sarnane uuringus 001 täheldatud immuunvastusega. Neutraliseerivate antikehade osas täheldati sarnast kineetika profiili.

Teises kliinilises uuringus (uuring 014), mis viidi läbi 15...55-aastastel naistel, toimus serokonversioon mõlema HPV alatüübi suhtes pärast kolmanda annuse manustamist (7. kuul). GMT oli siiski madalam üle 25-aastastel naistel. Jätku-uuringus HPV-060 jälgiti kuni 10 aasta jooksul 470 uuritavat (142 vanuses 15...25 aastat, 172 vanuses 26...45 aastat ja 156 vanuses 46...55 aastat), kes osalesid uuringus HPV-014 ja said kolmest annusest koosneva vaktsineerimiskuuri. Kümme aastat pärast esimese annuse manustamist olid HPV-16 suhtes endiselt seropositiivsed 100%, 99,2% ja 96,3% ning HPV-18 suhtes 99,2%, 93,7% ja 83,8% uuritavatest vastavalt 15...25-aastaste, 26...45-aastaste ja 46...55-aastaste rühmas. Kõikides vanuserühmades püsisid geomeetriselised keskmised tiitrid HPV-16 suhtes vähemalt 5...32 korda ja HPV-18 suhtes vähemalt 3...14 korda kõrgemad väärtustest, mida täheldati loomulikust infektsioonist paranenud naistel mõlema antigeeni suhtes.

Anamnestilise immuunvastuse (immuunmälu) tõendus

Uuringus 024 (uuringu 001/007 alajaotus) manustati Cervarixi annus 65 isikule keskmiselt 6,8 aasta möödudes pärast esimest vaktsinatsiooni. Alatüüpidele HPV-16 ja HPV-18 (ELISA järgi) tekkis ühe nädala ja ühe kuu möödudes pärast annuse manustamist anamnestiline immuunvastus. Geomeetriselised

keskmised tiitrid üks kuu pärast annuse manustamist ületasid pärast esimest kolme annuselist vaktsineerimiskuuri tekkinud väärtused.

Cervarixi tõhususe andmete ülekandmine noortelt täiskasvanud naistelt noorukitele

Koondanalüüsis (HPV-029, -30 ja -48) tekkis serokonversioon 99,7% ja 100% 9-aastaselt tüdrukul vastavalt HPV tüüpide 16 ja 18 vastu pärast kolmandat annust (7. kuul), kusjuures GMT oli vastavalt vähemalt 1,4 ja 2,4 korda kõrgem kui 10...14-aastastel tüdrukutel ja 15...25-aastastel naistel.

Kahes 10...14-aastastel tüdrukutel läbi viidud kliinilises uuringus (HPV-012 ja -013) toimus kõikidel isikutel serokonversioon HPV alatüüpide 16 ja 18 suhtes pärast kolmanda annuse manustamist (7. kuul) vähemalt kaks korda kõrgemate GMT väärtustega võrreldes 15...25-aastaste naistega.

Kliinilistes uuringutes (HPV-070 ja HPV-048) 9...14-aastaste tüdrukute puhul, kellel kasutatakse 2 annusega skeemi (kuud 0 ja 6 või kuud 0 ja 12), ja 15...25-aastaste noorte naiste puhul, kellele manustatakse Cervarixi standardse skeemi järgi (kuud 0, 1 ja 6), tekkis kõigil uuritavatel üks kuu pärast teise annuse manustamist serokonversioon nii HPV tüüpi 16 kui ka 18 vastu. 9...14-aastastel naistel ei olnud immuunvastus 2 annuse järel halvem kui 15...25-aastastel naistel 3 annuse järel saavutatud immuunvastus.

Nendele immunogeensuse andmetele põhinedes võib eeldada, et Cervarix on efektiivne ka 9...14-aastastel.

Immuunvastuse kestus 26-aastastel ja vanematel naistel

26-aastastel ja vanematel naistel tehtud III faasi uuringus (HPV-015) saavutasid kõik uuritavad serokonversiooni üks kuu pärast kolmanda annuse manustamist. 84 kuu pärast, s.t 78 kuud pärast täieliku vaktsinatsioonikuuri läbimist olid algselt seronegatiivsetest naistest 99,3% ja 95,9% endiselt seroposiitvused vastavalt anti-HPV-16 ja anti-HPV-18 antikehade suhtes. Kõik algselt seroposiitvused naised jäid seroposiitvuseks nii anti-HPV-16 kui ka anti-HPV-18 antikehade osas. Antikehastiitrid olid maksimaalsed 7. kuul ja vähenesid seejärel järk-järgult kuni 18. kuuni ning stabiliseerusid platootasemele, kus püsisid 84. kuuni.

Immunogeensus 10...18-aastastel meessoost isikutel

Immunogeensusust meestel on hinnatud kahes kliinilises uuringus HPV-011 (N = 173) ja HPV-040 (N = 556). Andmed näitasid võrreldavat immunogeensusust mees- ja naissoost isikutel. Uuringus HPV-011 saavutasid kõik uuritavad serokonversiooni nii HPV-16 kui -18 suhtes ja GMT tasemed olid samaväärsed nendega, mida täheldati uuringus HPV-012 naistel vanuses 15...25 aastat.

Päraku vähieelsete kahjustuste ja vähi vastase kliinilise efektiivsuse andmete ülekandmine

Cervarixiga ei ole päraku vähieelsete kahjustuste ennetamise efektiivsusuuringut läbi viidud. Kuid uuringud, mis on läbi viidud 9...14-aastastel tütarlastel (uuring HPV-071) ja 18...45-aastastel naistel (uuring HPV-010), on järjekindlalt näidanud tugevamat immuunvastust Cervarixi kui võrdlusvaktsiini puhul, mille efektiivsusandmed päraku vähieelsete kahjustuste ennetamisel on veenvad ja näidanud kaitsetoimet.

Immunogeensus HIV-ga nakatunud naistel

Cervarixi ohutust ja immunogeensusust on hinnatud kahes kliinilises uuringus.

1. Lõuna-Aafrikas läbi viidud uuringus HPV-020 said Cervarixi 22 HIV nakkuseta ja 42 HIV nakkusega isikut (WHO kliiniline aste 1; immunogeensususele ATP kohort).
2. Brasiilias, Eestis, Indias ja Tais läbi viidud Cervarixi ja neljavalentse HPV-vaktsiini võrdlevas uuringus HPV-019 osales 289 (ATP kohort = 157) HIV nakkuseta ja 257 (ATP kohort = 166) HIV nakkusega naist vanuses 15...25 aastat.

Kumbagi uuringusse kaasamiseks pidid HIV nakkusega osalejad olema: olenemata eelnevast kliinilisest staadiumist asümptomaatilised; tuvastamatu viiruskoormusega (s.t viiruskoormus < 400 koopia/ml) vähemalt kuus kuud juhul, kui said antiretroviirusravi (ARV) (HPV-020), või vähemalt üks aasta, kui said kombineeritud antiretroviirusravi (HAART) (HPV-019); ilma aktiivse tuberkuloosi (TBC) diagnoosita ja mitte saama TBC ravi; ainult uuringus HPV-019: CD4-rakkude arv > 350 rakku/mm³.

Mõlemas uuringus oli ATP kohordis Cervarixi saanud HIV nakkusega osalejate serokonversioon mõlema antigeeni suhtes 7. kuul 100%. Uuringus HPV-019 oli 24. kuul pärast Cervarixiga vaktsineerimist seropositiivsus HPV-16 antikehade suhtes 100% ja HPV-18 antikehade suhtes > 96%, geomeetriline keskmine kontsentratsioon (GMC) enam kui 12 korda suurem kui loomuliku HPV infektsiooni korral tekkiv vastus.

Mõlemas uuringus oli HIV nakkusega osalejate antikehade GMC väiksem kui HIV-negatiivsetel osalejatel (95% usaldusintervall ei kattunud). Uuringus HPV-019 tõestati, et HIV nakkusega osalejatel oli 7. kuuks Cervarixiga tekkinud immuunvastus (neutraliseerivad antikehad) nii HPV-16 (GMT suhe = 2,74 [95% CI 1,83; 4,11]) kui ka HPV-18 (GMT suhe = 7,44 [95% CI 4,79; 11,54]) antigeenide suhtes parem kui neljavalentse HPV vaktsiiniga. Leidude kliiniline olulisus ei ole teada. Püsiva infektsiooni või vähieelsete kahjustuste vastase kaitse kohta HIV nakkusega naistel kliinilise efektiivsuse andmed puuduvad.

Cervarixi reaktogeensus ja ohutusprofiil HIV nakkusega naistel oli kooskõlas teadaoleva ohutusprofiiliga tervetel isikutel (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, spetsiifilise ja korduvtoksilisuse, lokaalse taluvuse, fertiilsuse, embrüo-loomte ja postnataalse toksilisuse (kuni laktatsiooniperioodi lõpuni) mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Seroloogilised uuringud rottidel näitavad, et HPV 16 ja HPV 18 alatüüpide vastased antikehad erituvad rinnapiima. Puuduvad andmed vaktsiini indutseeritud antikehade eritumise kohta inimese rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid (NaCl)

Naatriumdiveisinikfosfaatdihüdraat (NaH₂PO₄·2 H₂O)

Süstevesi

Adjuvandid vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Cervarix'i tuleb peale külmpakist välja võtmist manustada nii ruttu kui võimalik.

Vaktsiini stabiilsus on tõestatud juhul, kui seda on säilitatud väljaspool külmkappi kuni 3 ööpäeva temperatuurivahemikus 8 °C kuni 25 °C või kuni 1 ööpäev temperatuurivahemikus 25 °C kuni 37 °C. Kui vaktsiin on selle aja möödudes kasutamata, tuleb see minema visata.

Mitmeannuseline viaal

Pärast esmakordset avamist on soovitatav vaktsiin kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, tuleb vaktsiini hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Kui seda ei kasutata 6 tunni jooksul, tuleb vaktsiin minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitmeannuseline viaal

Säilitamine pärast esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel

0,5 ml suspensiooni (butüülkummist) kolviotsa ja kummist otsakattega süstlis (I tüüpi klaas). Pakendi suurused: 1 ja 10, koos nõeltega või ilma.

Viaal

0,5 ml suspensiooni (butüülkummist) punnkorgiga üheannuselises viaalis (I tüüpi klaas). Pakendi suurused: 1, 10 ja 100.

Mitmeannuseline viaal

1 ml suspensiooni (butüülkummist) punnkorgiga kaheannuselises viaalis (I tüüpi klaas). Pakendi suurused: 1, 10 ja 100.

Süstli otsakate ja kummist kolviots ning viaali punnkork on valmistatud sünteetilisest kummist.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Süstel

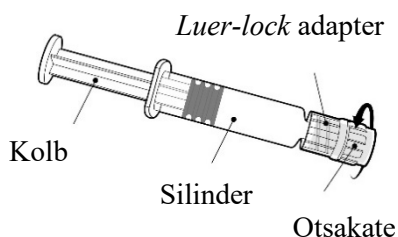
Seismisel võib süstlisse tekkida peen valge sade koos selle peal oleva selge värvitu lahusega. See ei ole riknemise tunnus.

Süstli sisu tuleb enne ja pärast loksutamist ning enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste muutuste suhtes.

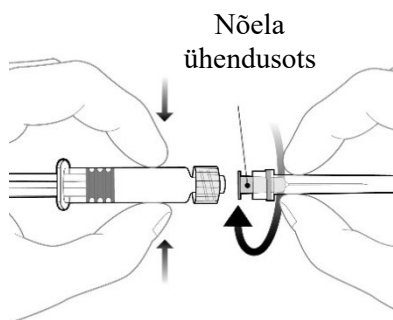
Kirjeldatud muutuste korral tuleb vaktsiin hävitada.

Enne kasutamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada.

Juhised süstli kasutamisel



Hoidke kinni süstli silindrist, mitte kolvist.
Keerake vastupäeva maha süstli otsakate.



Nõela kinnitamiseks ühendage nõela ühendusots *luer-lock* adapteriga ja keerake veerand ringi päripäeva, kuni tunnete selle lukustumist.

Ärge tõmmake süstli kolbi silindrist välja. Kui see juhtub, ärge vaktsiini manustage.

Viaal

Seismisel võib viaali tekkida peen valge sade koos selle peal oleva selge värvitu lahusega. See ei ole riknemise tunnus.

Viaali sisu tuleb enne ja pärast loksutamist ning enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste muutuste suhtes. Kirjeldatud muutuste korral tuleb vaktsiin hävitada.

Enne kasutamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada.

Mitmeannuseline viaal

Seismisel võib viaali tekkida peen valge sade koos selle peal oleva selge värvitu lahusega. See ei ole riknemise tunnus.

Viaali sisu tuleb enne ja pärast loksutamist ning enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste muutuste suhtes. Kirjeldatud muutuste korral tuleb vaktsiin hävitada.

Enne kasutamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada.

Mitmeannuselise viaali kasutamisel peab iga 0,5 ml annuse võtma steriilse nõela ja süstlaga; viaali sisu saastumise vältimiseks peab kasutusele võtma ettevaatusabinõud.

Hävitamine

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Biologicals SA.
Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Süstel

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

Viaal

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

Mitmeannuseline viaal

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase registreerimise kuupäev: 20. september 2007.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. september 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

DD/MM/YYYY

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele kokkulepitud ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
ÜHEANNUSELINE VIAAL, PAKENDIS 1, 10, 100**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cervarixi süstesuspensioon **viaalis**

Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 annus (0,5 ml) sisaldab:

HPV alatüübi 16 L1 valk ^{1,2}	20 mikrogrammi
HPV alatüübi 18 L1 valk ^{1,2}	20 mikrogrammi

¹adjuveeritud AS04'ga, mis sisaldab:

3- <i>O</i> -desaküül-4'-monofosforüüllipiid A (MPL) ²	50 mikrogrammi
---	----------------

² adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃)	kokku 0,5 milligrammi Al ³⁺
--	--

3. ABIAINED

Naatriumkloriid

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat

Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon

1 viaal

1 annus (0,5 ml)

10 viaali

10 x 1 annus (0,5 ml)

100 viaali

100 x 1 annus (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

Enne kasutamist loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/07/419/001 – 1 tk pakendis

EU/1/07/419/002 – 10 tk pakendis

EU/1/07/419/003 – 100 tk pakendis

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mittelamiseks heakskiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
MITMEANNUSELINE VIAAL, PAKENDIS 1, 10, 100**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cervarixi süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris
Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 annus (0,5 ml) sisaldab:

HPV alatüübi 16 L1 valk ^{1,2}	20 mikrogrammi
HPV alatüübi 18 L1 valk ^{1,2}	20 mikrogrammi

¹ adjuveeritud AS04' ga, mis sisaldab: 3-O-desaküül-4'-monofosforüüllipiid A (MPL) ²	50 mikrogrammi
---	----------------

² adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃)	kokku 0,5 milligrammi Al ³⁺
--	--

3. ABIAINED

Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon
1 mitmeannuseline viaal
2 annust (1 ml)

10 mitmeannuselist viaali
10 x 2 annust (1 ml)

100 mitmeannuselist viaali
100 x 2 annust (1 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.
Enne kasutamist loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Peale esmast avamist kasutage koheselt või 6 tunni jooksul, kui on säilitatud külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/07/419/010 – 1 tk pakendis

EU/1/07/419/011 – 10 tk pakendis

EU/1/07/419/012 – 100 tk pakendis

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjäendus Braille' mittelisamiseks heakskiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
SÜSTEL KOOS NÕELTEGA VÕI ILMA, PAKENDIS 1, 10**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cervarixi süstesuspensioon süstlis
Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 annus (0,5 ml) sisaldab:

HPV alatüübi 16 L1 valk ^{1,2}	20 mikrogrammi
HPV alatüübi 18 L1 valk ^{1,2}	20 mikrogrammi

¹ adjuveeritud AS04' ga, mis sisaldab: 3-O-desaküül-4'-monofosforüüllipiid A (MPL) ²	50 mikrogrammi
---	----------------

² adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃)	kokku 0,5 milligrammi Al ³⁺
--	--

3. ABIAINED

Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon süstlis
1 süstel
1 annus (0,5 ml)

10 süstlit
10 x 1 annus (0,5 ml)

1 süstel + 1 nõel
1 annus (0,5 ml)

10 süstlit + 10 nõela
10 x 1 annus (0,5 ml)

1 süstel + 2 nõela
1 annus (0,5 ml)

10 süstlit + 20 nõela
10 x 1 annus (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/07/419/008 – 1 tk pakendis ilma nõelata
EU/1/07/419/009 – 10 tk pakendis ilma nõelata
EU/1/07/419/004 – 1 tk pakendis koos 1 nõelaga
EU/1/07/419/006 – 10 tk pakendis koos 10 nõelaga
EU/1/07/419/005 – 1 tk pakendis koos 2 nõelaga
EU/1/07/419/007 – 10 tk pakendis koos 20 nõelaga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mittelisamiseks heakskiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
ÜHEANNUSELINE VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Cervarix
Süstesuspensioon

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
MITMEANNUSELINE VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Cervarix
Süstesuspensioon

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 annust (1 ml)

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Cervarix
Süstesuspensioon süstlis

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cervarix süstesuspensioon viaalis

Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

Enne vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cervarix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cervarixi manustamist
3. Kuidas Cervarixi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cervarixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cervarix ja milleks seda kasutatakse

Cervarix on vaktsiin, mis on näidustatud inimese papilloomiviiruste (HPV) nakkusest põhjustatud haiguste profülaktikaks alates 9. eluaastast.

Nimetatud haigusteks on:

- emakakaela vähk (emaka alumise kitsama osa vähk) ja pära vähk,
- emakakaela, häbemepiirkonna, tupe ja pära vähieelsed seisundid (muutused genitaalide ja pära rakkudes, mis võivad areneda pahaloolumuliseks kasvajaks).

Vaktsiinis sisalduvad inimese papilloomiviiruste (HPV) alatüübid (HPV 16 ja 18) põhjustavad ligikaudu 70% emakakaelavähkidest, 90% pära vähkidest, 70% HPV-nakkusega seotud häbemepiirkonna ja tupe vähieelsetest seisunditest ning 78% HPV-nakkusega seotud pära vähieelsetest seisunditest. Teised HPV alatüübid võivad samuti põhjustada pära- ja genitaalide piirkonna vähke. Cervarix ei anna kaitset kõigi HPV alatüüpide eest.

Kui naine või mees vaktsineeritakse Cervarixiga, hakkab immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsesüsteem) tootma HPV alatüüpide 16 ja 18 vastaseid antikehi.

Cervarix ei ole nakkusohtlik ning vaktsiin ei põhjusta HPV nakkusega seotud haigusi.

Cervarixi ei kasutata HPV nakkusega seotud haigusseisundite raviks, mis on vaktsineerimise ajaks välja kujunenud.

Cervarixi tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

2. Mida on vaja teada enne Cervarixi kasutamist

Cervarixi ei tohi manustada:

- kui olete allergiline toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6). Allergilisele reaktsioonile võivad viidata sügelev nahalööve, hingamisraskused ja näo või keele turse.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cervarixi manustamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on verehüübimishäired või soodumus nahasiseste verevalanduste tekkeks;
- kui teil on haigus, mis langetab teie vastupanu nakkuste suhtes, näiteks HIV-infektsioon;
- kui teil on kõrge palavikuga kulgev raske haigus. Sellisel juhul võib olla vajalik vaksineerimine edasi lükata kuni tervenemiseni. Kerge haigestumine (nt nohu) ei ole vaksineerimise vastunäidustus, kuid pidage esmalt nõu oma arstiga.

Minestamine võib tekkida (peamiselt noorukitel) pärast nõelatorget või isegi enne seda. Rääkige oma arstile või medõele, kui te olete mõne varasema süsti korral minestanud.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Cervarix tagada täielikku kaitset kõigil vaksineeritudel.

Cervarix ei kaitse isikuid HPV alatüübi 16 või 18 nakkuse poolt põhjustatud haiguste eest, kui nad on vaksineerimise ajaks juba nakatunud inimese papilloomiviiruse alatüübiga 16 või 18.

Kuigi vaksineerimine võib kaitsta teid emakakaela vähi eest, ei asenda see regulaarset emakakaela vähi seiret. Te peate jätkuvalt arvestama oma arsti soovitusi teha emakakaela analüüse/Pap-testi (test, mida kasutatakse HPV nakkusest põhjustatud emakakaela rakkude muutuste tuvastamiseks) ning kasutama kaitsevahendeid.

Cervarix ei kaitse kõikide inimese papilloomiviiruse alatüüpide eest, mistõttu tuleb jätkuvalt kasutada ettevaatusabinõusid HPV infektsiooni ja teiste seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Cervarix ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjuseks ei ole inimese papilloomiviirus.

Muud ravimid ja Cervarix

Cervarixi võib manustada samaaegselt kombineeritud kordusvaktsiiniga, mis sisaldab difteeriat (d), teetanust (T) ja läkakõha [atsellulaarset] (pa) koos inaktiveeritud poliomüeliidiga (IPV) või inaktiveeritud poliomüeliidita - (dTpa, dTpa-IPV vaktsiinid) või koos hepatiit A ja hepatiit B kombineeritud vaktsiiniga (Twinrix), hepatiit B vaktsiiniga (Engerix B) või meningokoki serotüüpide A, C, W-135, Y vastase teetanustoksoidi sisaldava konjugaatvaktsiiniga (MenACWY-TT), erinevatesse süstekohtadesse (teise kohta teie kehas, nt teise kätte) samal visiidil.

Cervarix ei pruugi avaldada vajalikku toimet, kui teda manustada samaaegselt ravimitega, mis langetavad immuunsüsteemi aktiivsust.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed rasestumisvastased preparaadid (nt tabletid) Cervarixi kaitsetoimet.

Teatage oma arstile, kui võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõnda teist vaktsiini.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või kui te rasestute vaksineerimiskuuri ajal või kui te proovite rasestuda on soovitatav vaksineerimine raseduse lõpuni edasi lükata või vaksineerimiskuuri katkestada.

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini manustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cervarix tõenäoliselt ei mõjuta teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Kui te siiski tunnete end halvasti, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Cervarix sisaldab naatriumkloriidi.

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Cervarixi kasutada

Kuidas vaktsiini manustatakse

Arst või meditsiiniõde manustab Cervarixi süstena õlavarre lihasesse.

Kui palju manustatakse

Cervarix on näidustatud kasutamiseks alates 9 aasta vanusest.

Annuste koguarv, mida teile manustatakse sõltub teie vanusest esimese annuse manustamise ajal.

Kui te olete 9...14-aastane

Teile manustatakse 2 annust:

Esimene annus: valitud kuupäeval

Teine annus: 5 kuni 13 kuud pärast esimese annuse manustamist

Kui te olete 15-aastane või vanem

Teile manustatakse 3 annust:

Esimene annus: valitud kuupäeval

Teine annus: üks kuu pärast esimese annuse manustamist

Kolmas annus: kuus kuud pärast esimese annuse manustamist

Vajadusel võib vaksineerimiskava kohandada. Täpsema informatsiooni saamiseks rääkige oma arstiga.

Cervarixi esimese annuse manustamise järgselt on soovitatav läbi viia täielik vaksineerimiskuur Cervarixiga (mitte teiste HPV vaktsiinidega).

Cervarix'i ei soovitata kasutada alla 9-aastastel.

Vaktsiini ei tohi mingil tingimusel manustada veeni.

Kui annus jääb vahele

On väga oluline, et peaksite kinni arsti või meditsiiniõde soovitusest, millal tulla järgmisele visiidile. Kui te unustate visiidile minemast ettenähtud ajal, pidage nõu oma arstiga.

Kui te ei läbi täielikku vaktsinatsioonikuuri (2 või 3 annust, sõltuvalt teie vanusest vaksineerimise ajal), ei pruugi teil tekkida vajalikku immuunvastust ning vaktsiinist saadav kaitsetoime võib jääda ebapiisavaks.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Cervarixi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on järgmised:

- ◆ Väga sage (kõrvaltoimed, mis võivad esineda rohkem kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta):
 - süstekoha valu või ebamugavustunne
 - süstekoha punetus või turse

- peavalu
 - lihasvalu, hellus või nõrkus (mitte seotud liigse füüsilise tööga)
 - väsimus
- ◆ Sage (kõrvaltoimed, mis võivad esineda vähem kui ühel juhul 10, kuid rohkem kui ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta):
- seedetrakti häired, kaasa arvatud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu
 - sügelus, punetav nahalööve, kuplade teke nahale (nõgestõbi)
 - liigesevalu
 - palavik ($\geq 38\text{ °C}$)
- ◆ Aeg-ajalt (kõrvaltoimed, mis võivad esineda vähem kui ühel juhul 100, kuid rohkem kui ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta):
- ülemiste hingamisteede infektsioon (nina, kurgu või hingetoru infektsioon)
 - pearinglus
 - teised süstekoha reaktsioonid nagu kõvastumine, torkimistunne või tuimus

Cervarixi turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed on:

- allergilised reaktsioonid. Need võivad väljenduda:
 - sügelev lööve kätel ja jalgadel,
 - silmade ja nääri turse,
 - hingamis- või neelamisraskused,
 - vererõhu järsk langus ja teadvuskadu.
 Need nähud tekivad tavaliselt enne arsti juurest lahkumist. Kui lapsel siiski tekib ükskõik milline nendest nähtudest, peate kiiresti arstiga ühendust võtma.
- Turses näärimed kaelal, kaenla all või kubemes.
- Minestamine, millega mõnikord kaasnevad värinad või lihaskangus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cervarixi säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cervarix sisaldab

- Toimeained on:

Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 16 L1 valk ^{2, 3, 4}	20 mikrogrammi
Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 18 L1 valk ^{2, 3, 4}	20 mikrogrammi

¹Inimese papilloomiviirus = HPV

² adjuveeritud AS04'ga, mis sisaldab: 3-O-desaküül-4'- monofosforüül lipiid Ad (MPL) ³	50 mikrogrammi
---	----------------

³ adsorbeeritud alumiinium hüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃) milligrammi Al ³⁺	kokku 0,5
---	-----------

⁴Putukast *Trichoplusia ni* aretatud Hi-5 Rix4446 rakkudel põhinevat Bakuloviirus ekspressioonisüsteemi kasutava rekombinantse DNA tehnoloogia abil välja töötatud kapsiidi valgu L1 mitteinfektsioosne viiruslaadne partikkel

- Abiained on: naatriumkloriid (NaCl), naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (NaH₂PO₄·2 H₂O), süstevesi.

Kuidas Cervarix välja näeb ja pakendi sisu

Süstesuspensioon.

Cervarix on valge hägune suspensioon.

Cervarix on 1-annuselises (0,5 ml) viaalis, pakendis on 1, 10 ja 100 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370
80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SATel. +359
80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +36
80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356
80065004

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372
8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385
800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357
80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371
80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +40
800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386
80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +421
800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Cervarix'i tuleb peale külmkapist välja võtmist manustada nii ruttu kui võimalik.
Vaktsiini stabiilsus on tõestatud juhul, kui seda on säilitatud väljaspool külmkappi kuni 3 ööpäeva temperatuurivahemikus 8 °C kuni 25 °C või kuni 1 ööpäev temperatuurivahemikus 25 °C kuni 37 °C.
Kui vaktsiin on selle aja möödudes kasutamata, tuleb see minema visata.

Seismisel võib viaali tekkida peen valge sade koos selle peal oleva selge värvitu lahusega. See ei ole riknemise tunnus.

Viaali sisu tuleb enne ja pärast loksutamist ja enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste muutuste suhtes.
Kirjeldatud muutuste korral tuleb vaktsiin hävitada.

Enne kasutamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cervarix süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris

Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

Enne vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cervarix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cervarixi manustamist
3. Kuidas Cervarixi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cervarixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cervarix ja milleks seda kasutatakse

Cervarix on vaktsiin, mis on näidustatud inimese papilloomiviiruste (HPV) nakkusest põhjustatud haiguste profülaktikaks alates 9. eluaastast.

Nimetatud haigusteks on:

- emakakaela vähk (emaka alumise kitsama osa vähk) ja pära- ja pärakuvähk,
- emakakaela, häbemepiirkonna, tupe ja päraku vähieelsed seisundid (muutused genitaalide ja päraku rakkudes, mis võivad areneda pahaloolumuliseks kasvajaks).

Vaktsiinis sisalduvad inimese papilloomiviiruste (HPV) alatüübid (HPV 16 ja 18) põhjustavad ligikaudu 70% emakakaelavähkidest, 90% pära- ja pärakuvähkidest, 70% HPV-nakkusega seotud häbemepiirkonna ja tupe vähieelsetest seisunditest ning 78% HPV-nakkusega seotud päraku vähieelsetest seisunditest. Teised HPV alatüübid võivad samuti põhjustada päraku- ja genitaalide piirkonna vähke. Cervarix ei anna kaitset kõigi HPV alatüüpide eest.

Kui naine või mees vaktsineeritakse Cervarixiga, hakkab immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsesüsteem) tootma HPV alatüüpide 16 ja 18 vastaseid antikehi.

Cervarix ei ole nakkusohtlik ning vaktsiin ei põhjusta HPV nakkusega seotud haigusi.

Cervarixi ei kasutata HPV nakkusega seotud haigusseisundite raviks, mis on vaktsineerimise ajaks välja kujunenud.

Cervarixi tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitusetele.

2. Mida on vaja teada enne Cervarixi kasutamist

Cervarixi ei tohi manustada:

- kui olete allergiline toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6). Allergilisele reaktsioonile võivad viidata sügelev nahalööve, hingamisraskused ja näo või keele turse.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cervarixi manustamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on verehüübimishäired või soodumus nahasiseste verevalanduste tekkeks;
- kui teil on haigus, mis langetab teie vastupanu nakkuste suhtes, näiteks HIV-infektsioon;
- kui teil on kõrge palavikuga kulgev raske haigus. Sellisel juhul võib olla vajalik vaksineerimine edasi lükata kuni tervenemiseni. Kerge haigestumine (nt nohu) ei ole vaksineerimise vastunäidustus, kuid pidage esmalt nõu oma arstiga.

Minestamine võib tekkida (peamiselt noorukitel) pärast nõelatorget või isegi enne seda. Rääkige oma arstile või medõele, kui te olete mõne varasema süsti korral minestanud.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Cervarix tagada täielikku kaitset kõigil vaksineeritudel.

Cervarix ei kaitse isikuid HPV alatüübi 16 või 18 nakkuse poolt põhjustatud haiguste eest, kui nad on vaksineerimise ajaks juba nakatunud inimese papilloomiviiruse alatüübiga 16 või 18.

Kuigi vaksineerimine võib kaitsta teid emakakaela vähi eest, ei asenda see regulaarset emakakaela vähi seiret. Te peate jätkuvalt arvestama oma arsti soovitusi teha emakakaela analüüse/Pap-testi (test, mida kasutatakse HPV nakkusest põhjustatud emakakaela rakkude muutuste tuvastamiseks) ning kasutama kaitsevahendeid.

Cervarix ei kaitse kõikide inimese papilloomiviiruse alatüüpide eest, mistõttu tuleb jätkuvalt kasutada ettevaatusabinõusid HPV infektsiooni ja teiste seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Cervarix ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjuseks ei ole inimese papilloomiviirus.

Muud ravimid ja Cervarix

Cervarixi võib manustada samaaegselt kombineeritud kordusvaktsiiniga, mis sisaldab difteeriat (d), teetanust (T) ja läkakõha [atsellulaarset] (pa) koos inaktiveeritud poliomüeliidiga (IPV) või inaktiveeritud poliomüeliidita - (dTpa, dTpa-IPV vaktsiinid) või koos hepatiit A ja hepatiit B kombineeritud vaktsiiniga (Twinrix), hepatiit B vaktsiiniga (Engerix B) või meningokoki serotüüpide A, C, W-135, Y vastase teetanustoksoidi sisaldava konjugaatvaktsiiniga (MenACWY-TT), erinevatesse süstekohtadesse (teise kohta teie kehas, nt teise kätte) samal visiidil.

Cervarix ei pruugi avaldada vajalikku toimet, kui teda manustada samaaegselt ravimitega, mis langetavad immuunsüsteemi aktiivsust.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed rasestumisvastased preparaadid (nt tabletid) Cervarixi kaitsetoimet.

Teatage oma arstile, kui võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõni teine vaktsiin.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või kui te rasestute vaksineerimiskuuri ajal või kui te proovite rasestuda on soovitatav vaksineerimine raseduse lõpuni edasi lükata või vaksineerimiskuur katkestada.

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini manustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cervarix tõenäoliselt ei mõjuta teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Kui te siiski tunnete end halvasti, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Cervarix sisaldab naatriumkloriidi.

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Cervarixi kasutada

Kuidas vaktsiini manustatakse

Arst või meditsiiniõde manustab Cervarixi süstena õlavarre lihasesse.

Kui palju manustatakse

Cervarix on näidustatud kasutamiseks alates 9 aasta vanusest.

Annuste koguarv, mida teile manustatakse sõltub teie vanusest esimese annuse manustamise ajal.

Kui te olete 9...14-aastane

Teile manustatakse 2 annust:

Esimene annus: valitud kuupäeval

Teine annus: 5 kuni 13 kuud pärast esimese annuse manustamist

Kui te olete 15-aastane või vanem

Teile manustatakse 3 annust:

Esimene annus: valitud kuupäeval

Teine annus: üks kuu pärast esimese annuse manustamist

Kolmas annus: kuus kuud pärast esimese annuse manustamist

Vajadusel võib vaksineerimiskava kohandada. Täpsema informatsiooni saamiseks rääkige oma arstiga.

Cervarixi esimese annuse manustamise järgselt on soovitatav läbi viia täielik vaksineerimiskuur Cervarixiga (mitte teiste HPV vaktsiinidega).

Cervarix'i ei soovitata kasutada alla 9-aastastel.

Vaktsiini ei tohi mingil tingimusel manustada veeni.

Kui annus jääb vahele

On väga oluline, et peaksite kinni arsti või meditsiiniõde soovitusest, millal tulla järgmisele visiidile. Kui te unustate visiidile minemast ettenähtud ajal, pidage nõu oma arstiga.

Kui te ei läbi täielikku vaksineerimiskuuri (2 või 3 annust, sõltuvalt teie vanusest vaksineerimise ajal), ei pruugi teil tekkida vajalikku immuunvastust ning vaktsiinist saadav kaitsetoime võib jääda ebapiisavaks.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Cervarixi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on järgmised:

- ◆ Väga sage (kõrvaltoimed, mis võivad esineda rohkem kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta):
 - süstekoha valu või ebamugavustunne
 - süstekoha punetus või turse
 - peavalu

- lihasvalu, hellus või nõrkus (mitte seotud liigse füüsilise tööga)
 - väsimus
- ◆ Sage (kõrvaltoimed, mis võivad esineda vähem kui ühel juhul 10, kuid rohkem kui ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta):
- seedetrakti häired, kaasa arvatud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu
 - sügelus, punetav nahalööve, kuplade teke nahale (nõgestõbi)
 - liigesevalu
 - palavik ($\geq 38\text{ °C}$)
- ◆ Aeg-ajalt (kõrvaltoimed, mis võivad esineda vähem kui ühel juhul 100, kuid rohkem kui ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta):
- ülemiste hingamisteede infektsioon (nina, kurgu või hingetoru infektsioon)
 - pearinglus
 - teised süstekoha reaktsioonid nagu kõvastumine, torkimistunne või tuimus

Cervarixi turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed on:

- allergilised reaktsioonid. Need võivad väljenduda:
 - sügelev lööve kätel ja jalgadel,
 - silmade ja näägu turse,
 - hingamis- või neelamisraskused,
 - vererõhu järsk langus ja teadvuskadu.
 Need nähud tekivad tavaliselt enne arsti juurest lahkumist. Kui lapsel siiski tekib ükskõik milline nendest nähtudest, peate kiiresti arstiga ühendust võtma.
- Turses näärmed kaelal, kaenla all või kubemes.
- Minestamine, millega mõnikord kaasnevad värinad või lihaskangus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cervarixi säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Peale esmast avamist soovitatakse kohe ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata peab vaktsiini hoidma külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$). Kui 6 tunni jooksul pole vaktsiin ära kasutatud tuleb see hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cervarix sisaldab

- Toimeained on:

Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 16 L1 valk ^{2, 3, 4}	20 mikrogrammi
Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 18 L1 valk ^{2, 3, 4}	20 mikrogrammi

¹Inimese papilloomiviirus = HPV

² adjuveeritud AS04'ga, mis sisaldab: 3- <i>O</i> -desaküül-4'-monofosforüül lipiid Ad (MPL) ³	50 mikrogrammi
---	----------------

³ adsorbeeritud alumiinium hüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃) milligrammi Al ³⁺	kokku 0,5
---	-----------

⁴Putukast *Trichoplusia ni* aretatud Hi-5 Rix4446 rakkudel põhinevat Bakuloviirus ekspressioonisüsteemi kasutava rekombinantse DNA tehnoloogia abil välja töötatud kapsiidi valgu L1 mitteinfektsioosne viiruslaadne partikkel

- Abiained on: naatriumkloriid (NaCl), naatriumdive sinikfosfaatdihüdraat (NaH₂PO₄·2 H₂O), süstevesi.

Kuidas Cervarix välja näeb ja pakendi sisu

Süstesuspensioon.

Cervarix on valge hägune suspensioon.

Cervarix on 2-annuselises (1 ml) viaalis, pakendis on 1, 10 ja 100 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370
80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SATel. +359
80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +36
80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356
80065004

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372
8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385
800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357
80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371
80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +40
800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386
80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +421
800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Cervarix tuleb manustada nii kiiresti pärast külmkapist välja võtmist kui võimalik. Vaktsiini stabiilsus on tõestatud kuni 3 ööpäeva konteineri hoidmisel väljaspool külmkappi temperatuuril 8 °C kuni 25 °C või kuni 1 ööpäev temperatuuril 25 °C kuni 37 °C. Kui vaktsiin on selle aja möödudes kasutamata, tuleb see minema visata.

Seismisel võib viaali tekkida peen valge sade koos selle peal oleva selge värvitu lahusega. See ei ole riknemise tunnus.

Viaali sisu tuleb enne ja pärast loksutamist ja enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste muutuste suhtes.

Kirjeldatud muutuste korral tuleb vaktsiin hävitada.

Enne kasutamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada.

Mitmeannuselise viaali kasutamisel peab iga 0,5 ml annuse võtma steriliseeritud nõela ja süstlaga; viaali sisu saastumise vältimiseks peab kasutusele võtma ettevaatusabinõud.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cervarix süstesuspensioon süstlis

Inimese papilloomiviiruse vaktsiin [alatüüpide 16 ja 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)

Enne vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cervarix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cervarixi manustamist
3. Kuidas Cervarixi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cervarixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cervarix ja milleks seda kasutatakse

Cervarix on vaktsiin, mis on näidustatud inimese papilloomiviiruste (HPV) nakkusest põhjustatud haiguste profülaktikaks alates 9. eluaastast.

Nimetatud haigusteks on:

- emakakaela vähk (emaka alumise kitsama osa vähk) ja pära vähk,
- emakakaela, häbemepiirkonna, tupe ja pära vähieelsed seisundid (muutused genitaalide ja pära rakkudes, mis võivad areneda pahaloomuliseks kasvajaks).

Vaktsiinis sisalduvad inimese papilloomiviiruste (HPV) alatüübid (HPV 16 ja 18) põhjustavad ligikaudu 70% emakakaelavähkidest, 90% pära vähkidest, 70% HPV-nakkusega seotud häbemepiirkonna ja tupe vähieelsetest seisunditest ning 78% HPV-nakkusega seotud pära vähieelsetest seisunditest. Teised HPV alatüübid võivad samuti põhjustada pära- ja genitaalide piirkonna vähke. Cervarix ei anna kaitset kõigi HPV alatüüpide eest.

Kui naine või mees vaktsineeritakse Cervarixiga, hakkab immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsesüsteem) tootma HPV alatüüpide 16 ja 18 vastaseid antikehi.

Cervarix ei ole nakkusohtlik ning vaktsiin ei põhjusta HPV nakkusega seotud haigusi.

Cervarixi ei kasutata HPV nakkusega seotud haigusseisundite raviks, mis on vaktsineerimise ajaks välja kujunenud.

Cervarixi tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

2. Mida on vaja teada enne Cervarixi kasutamist

Cervarixi ei tohi manustada:

- kui olete allergiline toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6). Allergilisele reaktsioonile võivad viidata sügelev nahalööve, hingamisraskused ja näo või keele turse.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cervarixi manustamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on verehüübimishäired või soodumus nahasiseste verevalanduste tekkeks;
- kui teil on haigus, mis langetab teie vastupanu nakkuste suhtes, näiteks HIV-infektsioon;
- kui teil on kõrge palavikuga kulgev raske haigus. Sellisel juhul võib olla vajalik vaksineerimine edasi lükata kuni tervenemiseni. Kerge haigestumine (nt nohu) ei ole vaksineerimise vastunäidustus, kuid pidage esmalt nõu oma arstiga.

Minestamine võib tekkida (peamiselt noorukitel) pärast nõelatorget või isegi enne seda. Rääkige oma arstile või medõele, kui te olete mõne varasema süsti korral minestanud.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Cervarix tagada täielikku kaitset kõigil vaksineeritudel.

Cervarix ei kaitse isikuid HPV alatüübi 16 või 18 nakkuse poolt põhjustatud haiguste eest, kui nad on vaksineerimise ajaks juba nakatunud inimese papilloomiviiruse alatüübiga 16 või 18.

Kuigi vaksineerimine võib kaitsta teid emakakaela vähi eest, ei asenda see regulaarset emakakaela vähi seiret. Te peate jätkuvalt arvestama oma arsti soovitusi teha emakakaela analüüse/Pap-testi (test, mida kasutatakse HPV nakkusest põhjustatud emakakaela rakkude muutuste tuvastamiseks) ning kasutama kaitsevahendeid.

Cervarix ei kaitse kõikide inimese papilloomiviiruse alatüüpide eest, mistõttu tuleb jätkuvalt kasutada ettevaatusabinõusid HPV infektsiooni ja teiste seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Cervarix ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjuseks ei ole inimese papilloomiviirus.

Muud ravimid ja Cervarix

Cervarixi võib manustada samaaegselt kombineeritud kordusvaktsiiniga, mis sisaldab difteeriat (d), teetanust (T) ja läkakõha [atsellulaarset] (pa) koos inaktiveeritud poliomüeliidiga (IPV) või inaktiveeritud poliomüeliidita - (dTpa, dTpa-IPV vaktsiinid) või koos hepatiit A ja hepatiit B kombineeritud vaktsiiniga (Twinrix), hepatiit B vaktsiiniga (Engerix B) või meningokoki serotüüpide A, C, W-135, Y vastase teetanustoksoidi sisaldava konjugaatvaktsiiniga (MenACWY-TT), erinevatesse süstekohtadesse (teise kohta teie kehas, nt teise kätte) samal visiidil.

Cervarix ei pruugi avaldada vajalikku toimet, kui teda manustada samaaegselt ravimitega, mis langetavad immuunsüsteemi aktiivsust.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed rasestumisvastased preparaadid (nt tabletid) Cervarixi kaitsetoimet.

Teatage oma arstile, kui võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõni teine vaktsiin.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või kui te rasestute vaksineerimiskuuri ajal või kui te proovite rasestuda on soovitatav vaksineerimine raseduse lõpuni edasi lükata või vaksineerimiskuur katkestada.

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini manustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cervarix tõenäoliselt ei mõjuta teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Kui te siiski tunnete end halvasti, siis ärge juhtide autot ega käsitsege masinaid.

Cervarix sisaldab naatriumkloriidi.

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Cervarixi kasutada

Kuidas vaktsiini manustatakse

Arst või meditsiiniõde manustab Cervarixi süstina õlavarre lihasesse.

Kui palju manustatakse

Cervarix on näidustatud kasutamiseks alates 9 aasta vanusest.

Annuste koguarv, mida teile manustatakse sõltub teie vanusest esimese annuse manustamise ajal.

Kui te olete 9...14-aastane

Teile manustatakse 2 annust:

Esimene annus: valitud kuupäeval

Teine annus: 5 kuni 13 kuud pärast esimese annuse manustamist

Kui te olete 15-aastane või vanem

Teile manustatakse 3 annust:

Esimene annus: valitud kuupäeval

Teine annus: üks kuu pärast esimese annuse manustamist

Kolmas annus: kuus kuud pärast esimese annuse manustamist

Vajadusel võib vaksineerimiskava kohandada. Täpsema informatsiooni saamiseks rääkige oma arstiga.

Cervarixi esimese annuse manustamise järgselt on soovitatav läbi viia täielik vaksineerimiskuur Cervarixiga (mitte teiste HPV vaktsiinidega).

Vaktsiini ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veeni.

Cervarix'i ei soovitata kasutada alla 9-aastastel.

Kui annus jääb vahele

On väga oluline, et peaksite kinni arsti või meditsiiniõde soovitusest, millal tulla järgmisele visiidile. Kui te unustate visiidile minemast ettenähtud ajal, pidage nõu oma arstiga.

Kui te ei läbi täielikku vaksinatsioonikuuri (2 või 3 annust, sõltuvalt teie vanusest vaksineerimise ajal), ei pruugi teil tekkida vajalikku immuunvastust ning vaktsiinist saadav kaitsetoime võib jääda ebapiisavaks.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Cervarixi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on järgmised:

- ◆ Väga sage (kõrvaltoimed, mis võivad esineda rohkem kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta): süstekoha valu või ebamugavustunne, süstekoha punetus või turse, peavalu, lihasvalu, hellus või nõrkus (mitte seotud liigse füüsilise tööga), väsimus.
- ◆ Sage (kõrvaltoimed, mis võivad esineda vähem kui ühel juhul 10, kuid rohkem kui ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta): seedetrakti häired, kaasa arvatud iiveldus, oksendamine,

kõhulahtisus ja kõhuvalu, sügelus, punetav nahalööve, kuplade teke nahale (nõgestõbi), liigesevalu, palavik ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$).

- ◆ Aeg-ajalt (kõrvaltoimed, mis võivad esineda vähem kui ühel juhul 100, kuid rohkem kui ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta): ülemiste hingamisteede infektsioon (nina, kurgu või hingetoru infektsioon), pearinglus, teised süstekoha reaktsioonid nagu kõvastumine, torkimistunne või tuimus.

Cervarixi turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed on:

- allergilised reaktsioonid. Need võivad väljenduda:
 - sügelev lööve kätel ja jalgadel,
 - silmade ja näo turse,
 - hingamis- või neelamisraskused,
 - vererõhu järsk langus ja teadvuskadu.Need nähud tekivad tavaliselt enne arsti juurest lahkumist. Kui lapsel siiski tekib ükskõik milline nendest nähtudest, peate kiiresti arstiga ühendust võtma.
- Turses näärmed kaelal, kaenla all või kubemes.
- Minestamine, millega mõnikord kaasnevad värinad või lihaskangus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cervarixi säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis ($2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cervarix sisaldab

- Toimeained on:

Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 16 L1 valk ^{2,3,4}	20 mikrogrammi
Inimese papilloomiviiruse ¹ alatüübi 18 L1 valk ^{2,3,4}	20 mikrogrammi

¹Inimese papilloomiviirus = HPV

² adjuveeritud AS04'ga, mis sisaldab: 3-O-desaküül-4'- monofosforüül lipiid Ad (MPL) ³	50 mikrogrammi
---	----------------

³ adsorbeeritud alumiinium hüdroksiidile, hüdreeritud (Al(OH) ₃) milligrammi Al ³⁺	kokku 0,5
--	-----------

⁴Putukast *Trichoplusia ni* aretatud Hi-5 Rix4446 rakkudel põhinevat Bakuloviirus ekspressioonisüsteemi kasutava rekombinantse DNA tehnoloogia abil välja töötatud kapsiidi valgu L1 mitteinfektsioosne viiruslaadne partikkel

- Abiained on: naatriumkloriid (NaCl), naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (NaH₂PO₄·2 H₂O), süstevesi.

Kuidas Cervarix välja näeb ja pakendi sisu

Süstesuspensioon süstlis.

Cervarix on valge hägune suspensioon.

Cervarix on saadaval 1-annuselises süstlis, koos eraldi nõeltega või ilma, pakendi suurused on 1 ja 10.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370
80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +36
80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356
80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: +31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372
8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385
800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357
80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371
80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +40
800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386
80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +421
800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Cervarix'i tuleb peale külmpapist välja võtmist manustada nii ruttu kui võimalik.
Vaktsiini stabiilsus on tõestatud juhul, kui seda on säilitatud väljaspool külmpappi kuni 3 ööpäeva temperatuurivahemikus 8 °C kuni 25 °C või kuni 1 ööpäev temperatuurivahemikus 25 °C kuni 37 °C.
Kui vaktsiin on selle aja möödudes kasutamata, tuleb see minema visata.

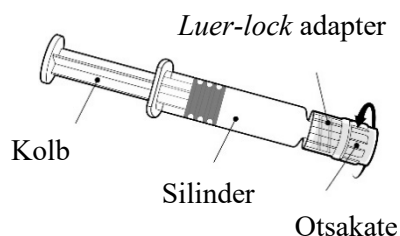
Seismisel võib süstlisse tekkida peen valge sade koos selle peal oleva selge värvitu lahusega. See ei ole riknemise tunnus.

Süstli sisu tuleb enne ja pärast loksutamist ning enne manustamist visuaalselt kontrollida vöörosakeste esinemise ja/või füüsikaliste muutuste suhtes.

Kirjeldatud muutuste korral tuleb vaktsiin hävitada.

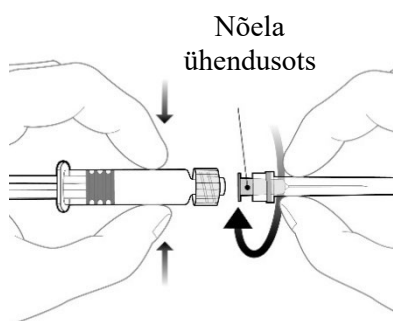
Enne kasutamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada.

Juhised süstli kasutamisel



Hoidke kinni süstli silindrist, mitte kolvist.

Keerake vastupäeva maha süstli otsakate.



Nõela kinnitamiseks ühendage nõela ühendusots *luer-lock* adapteriga ja keerake veerand ringi päripäeva, kuni tunnete selle lukustumist.

Ärge tõmmake süstli kolbi silindrist välja. Kui see juhtub, ärge vaktsiini manustage.

Hävitamine

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.