

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cervarix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Cervarix injekcinė suspensija flakone
Cervarix injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra

| | |
|---|---------------|
| 16 tipo žmogaus papilomos viruso ¹ L1 baltymo ^{2,3,4} | 20 mikrogramų |
| 18 tipo žmogaus papilomos viruso ¹ L1 baltymo ^{2,3,4} | 20 mikrogramų |

¹Žmogaus papilomos virusas = ŽPV

| | |
|--|---------------|
| ² su pagalbine (adjuvantine) medžiaga AS04, kurios sudėtyje yra 3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforillipido A (MPL) ³ | 50 mikrogramų |
|--|---------------|

| | |
|--|--|
| ³ adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido (Al(OH) ₃) | iš viso 0,5 miligramo Al ³⁺ |
|--|--|

⁴L1 baltymas, neužkrečiamų į virusą panašių dalelių (VPD) pavidalo, gaunamas DNR rekombinacijos metodu naudojant *Baculovirus* ekspresijos sistemą, kuriai panaudotos Hi-5 Rix4446 ląstelės, gautos iš *Trichoplusia ni*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.
Drumsta balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cervarix yra vakcina, skirta vartoti pacientams nuo 9 metų ikivėžinių išangės ir lyties organų (gimdos kaklelio, išorinių lyties organų, makšties ir išangės) pokyčių bei gimdos kaklelio ir išangės vėžio, kuriuos sukelia tam tikri onkogeniniai žmogaus papilomos virusų (ŽPV) tipai, profilaktikai. Svarbią informaciją apie duomenis, kurie patvirtina šią indikaciją, žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Cervarix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Vakcinacijos planas priklauso nuo skiepijamo asmens amžiaus.

| Amžius pirmosios injekcijos metu | Imunizacija ir grafikas |
|----------------------------------|--|
| Nuo 9 iki 14 metų (įskaitant) * | Dvi dozės po 0,5 ml. Antrąją dozę suleisti, praėjus nuo 5 iki 13 mėnesių po pirmosios dozės. |
| Nuo 15 metų ir vyresni | Trys dozės po 0,5 ml 0, 1 ir 6 mėnesiais ** |

* Jeigu antroji vakcinos dozė suleidžiama praėjus mažiau nei 5 mėnesiams po pirmosios dozės, visada reikia suleisti trečiąją dozę.

** Jeigu reikia lankstesnio imunizacijos plano, antrąją dozę galima suleisti, praėjus nuo 1 iki 2,5 mėnesio po pirmosios, o trečiąją dozę suleisti, praėjus nuo 5 iki 12 mėnesių po pirmosios dozės.

Nėra įrodyta, ar reikalinga revakcinacija (žr. 5.1 skyrių).

Asmenims, gavusiems pirmąją Cervarix dozę, rekomenduojama užbaigti visą skiepavimo kursą Cervarix vakcina (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 9 metų vaikai)

Cervarix nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 9 metų vaikams, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir imunogeniškumą šios amžiaus grupės asmenims.

Vartojimo metodas

Cervarix švirksčiamas į raumenis deltinėje srityje (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Cervarix jokiais aplinkybėmis negalima suleisti į kraujagyslę ar į odą. Duomenų apie Cervarix vartojimą po oda nėra (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu Cervarix yra leidžiamas kartu su kita injekcine vakcina, vakcinas visada reikia suleisti į skirtingas injekcines vietas (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir švirksčiant visas vakcinas, visada turi būti būti lengvai prieinamos tinkamos gydymo priemonės ir galimybė stebėti, jeigu po vakcinos pavartojimo pasireikštų reta anafilaksinė reakcija.

Apalpinimas (sinkopė) gali ištikti po bet kurios vakcinos sušvirksčimo (ar netgi prieš vakcinos sušvirksčimą), ypač paaugliams dėl psichogeninio atsako į adatos dūrį. Atsigauvant, kartu gali pasireikšti įvairūs neurologiniai požymiai, pavyzdžiui, trumpalaikis regėjimo sutrikimas, parestezija ir toniniai kloniniai galūnių judesiai. Svarbu procedūrą atlikti tokioje vietoje, kurioje nebūtų galimybės susižeisti apalpimo atveju.

Skiepimą Cervarix reikia atidėti asmenims, kurie serga sunkia, karščiavimu pasireiškiančia ūmia liga. Tačiau nesunki infekcija, pvz., peršalimas, nėra kontraindikacija skiepimui.

Šios vakcinos jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę ar į odą. Nėra jokių duomenų apie Cervarix vartojimą į poodį.

Kaip ir vartojant kitas į raumenis švirkščiamas vakcinas, Cervarix reikia atsargiai vartoti asmenims, sergantiems trombocitopenija ar koku nors kitu krešėjimo sutrikimu, nes šiems asmenims po injekcijos į raumenis gali prasidėti kraujavimas.

Kaip ir kitos vakcinos, Cervarix apsauginę imuninę reakciją gali sukelti ne visiems paskiepytiems asmenims.

Cervarix apsaugo tik nuo ligų, kurias sukelia 16 ir 18 ŽPV tipai ir tam tikra dalimi nuo ligų, kurias sukelia kai kurie kiti su onkogeniškumu susiję ŽPV tipai (žr. 5.1 skyrių). Todėl reikia ir toliau reikia laikytis tinkamų atsargumo priemonių nuo lytiniu keliu plintančių ligų.

Ši vakcina vartojama tik profilaktiškai ir neveikia aktyvios ŽPV infekcijos ar kliniškai diagnozuotos ligos. Nėra įrodymų, kad ši vakcina turėtų gydomąjį poveikį. Todėl vakcina nėra skirta gimdos kaklelio vėžiui ar gimdos kaklelio intraepitelinei neoplazijai (CIN) gydyti. Taip pat ji negali sutrukdyti progresuoti kitiems diagnozuotiems su ŽPV susijusiems pažeidimams ar esamai ŽPV tipų, kurie yra arba kurių nėra vakcinoje, infekcijai (žr. 5.1 skyriuje skyrelį „Apsaugos nuo 16 ar 18 tipų ŽPV veiksmingumas moterims, kurioms pradėdant tyrimą, buvo nustatyta ŽPV 16 arba ŽPV 18 infekcija“).

Vakcinacija negali pakeisti įprasto gimdos kaklelio profilaktinio tyrimo. Nei vienos vakcinos veiksmingumas nėra 100 %, o Cervarix neapsaugo nuo visų ŽPV tipų arba esamos ŽPV infekcijos, taigi yra labai svarbus įprastinis gimdos kaklelio profilaktinis tyrimas ir vietinių rekomendacijų laikymasis.

Apsaugos trukmė nėra pilnai nustatyta. Revakcinacijos dozės (dozių) poreikis ir jos skyrimo laikas nenustatyti.

Išskyrus simptomų neturinčias žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtusias tiriamąsias, apie kurias turima imunogeniškumo duomenų (žr. 5.1 skyrių), duomenų apie Cervarix vartojimą asmenims, kurių imuninis atsakas yra sutrikęs (pvz., gydant imunosupresantais), nėra. Kaip ir skiepijant kitomis vakcinomis, šiems asmenims gali nesusidaryti pakankamas imuninis atsakas.

Nėra jokių saugumo, imunogeniškumo ir veiksmingumo duomenų, rodančių, kad Cervarix galėtų būti vartojama vietoje kitų ŽPV vakcinų ir atvirkščiai.

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Asmenys, kuriems buvo skirta imunoglobulinų arba iš kraujo paruoštų preparatų 3 mėnesių laikotarpiu prieš pirmąją vakcinos dozę, nebuvo įtraukiami nė į vieną klinikinį tyrimą.

Vartojimas su kitomis vakcinomis

Cervarix galima vartoti kartu, taikant revakcinaciją sudėtinėmis vakcinomis, kurių sudėtyje yra vakcinos nuo difterijos (d), stabligės (T) ir kokliušo [nelaštelinė] (pa) kartu su inaktyvuota poliomielitito vakcina (IPV) (dTpa-IPV vakcina) arba be jos (dTpa vakcina). Kliniškai reikšmingos sąveikos su kuriuo nors šių vakcinos komponentu, dėl kurio pakistų antikūnų atsakas, nepasireiškia. Kai Cervarix buvo skiepijama praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo sudėtine dTpa-IPV vakcina, pastebėtos anti-HPV-16 ir anti-HPV-18 vidutinio geometrinio titro (VGT) mažėjimo tendencijos, palyginti su vienos Cervarix vartojimu. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Be to, Cervarix galima vartoti kartu su konjuguota A, C, W-135, Y serologinių grupių meningokokine ir stabiligės anatoksinu vakcina (MenACWY-TT), sudėtine hepatito A (inaktyvuota) ir hepatito B (rDNR) vakcina (Twinrix) arba hepatito B (rDNR) vakcina (Engerix B).

Cervarix vartojimas kartu su Twinrix kliniškai reikšmingos antikūnų atsako į ŽPV ir hepatito A antigenus sąveikos neparodė. Vartojant kartu, anti-HB antikūnų koncentracijos geometrinis vidurkis buvo reikšmingai mažesnis, bet klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma, nes seroprotekcijos laipsnis nepakito. Kartu skiepijant šiomis vakcinomis, tiriamųjų, kurių anti-HB ≥ 10 mTV/ml, dalis sudarė 98,3 %, o skiepijant vienu Twinrix, 100 %. Panašūs duomenys gauti Cervarix vartojant kartu su Engerix B: 97,9 % tiriamųjų pasiekė anti-HB ≥ 10 mTV/ml, palyginti su 100 % vartojant vieną Engerix B.

Jeigu Cervarix vartojamas kartu su kitokia švirksčiama vakcina, vakcinas visada reikia švirksšti į skirtingas vietas.

Vartojimas su hormoniniais kontraceptikais

Klinikinių tyrimų metu maždaug 60 % Cervarix skiepytų moterų vartojo hormoninius kontraceptikus. Nėra jokių įrodymų, kad hormoninių kontraceptikų vartojimas turėtų įtakos Cervarix veiksmingumui.

Vartojimas su sisteminio poveikio imunosupresantais

Žr. 4.4 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Specifinių vakcinų tyrimų su nėščiomis moterimis atlikta nebuvo. Duomenų apie nėščias moteris, kurie buvo surinkti nėštumo registruose, epidemiologinių tyrimų metu ir atsitiktinės ekspozicijos atvejais klinikinių tyrimų metu, nepakanka, kad būtų galima daryti išvadą apie tai, ar skiepijimas Cervarix daro įtaką nepageidaujamų nėštumo baigčių rizikai, įskaitant savaiminio persileidimo riziką. Vis dėlto, vykstant klinikinio kūrimo programai, buvo pranešta iš viso apie 10 476 nėštumo atvejus, įskaitant 5 387 nėščiasias, kurios buvo paskiepytos Cervarix. Apskritai nėščiųjų, kurioms nustatyti tam tikros nėštumo baigtys (pvz., gimė sveikas kūdikis, gimė nesveikas kūdikis, įskaitant apsigimimus, įvyko prieššlaikinis gimdymas ar savaiminis persileidimas), santykis buvo panašus abiejose grupėse.

Tyrimai su gyvūnais neparodė jokio tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio vaisingumui, nėštumo eigai, embriono / vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar vystymuisi po gimimo (žr. 5.3 skyrių).

Dėl atsargumo geriausia vengti skiepyti Cervarix nėštumo metu. Nėščioms arba pastoti planuojančioms moterims rekomenduojama atidėti arba pertraukti skiepijimą Cervarix iki tol, kol moteris pagimdys.

Žindymas

Cervarix poveikis žindančių moterų kūdikiams klinikinių tyrimų metu nebuvo iširtas.

Žindymo laikotarpiu Cervarix galima vartoti tik tada, kai numatoma nauda yra didesnė už galimą riziką.

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui duomenų nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Vis dėlto, kai kuris 4.8 skyriuje nurodytas nepageidaujamas poveikis gali laikinai sutrikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus, kurie apėmė mergaičių ir moterų amžiaus grupę nuo 10 iki 72 metų (79,2 % tyrimo pradžioje buvo sulaukę 10–25 metų amžiaus), Cervarix gavo maždaug 16 142 tiriamosios, o kontrolinę grupę sudarė 13 811 moteriškos lyties tiriamųjų. Šios tiriamosios buvo stebėtos viso tyrimo metu, vertinant sunkų nepageidaujamą poveikį. Pagal anksčiau nustatytus pogrupius (Cervarix = 8 130 ir kontrolinė grupė = 5 786) galimas nepageidaujamas poveikis buvo stebimas 30 parų po kiekvienos injekcijos. Dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo nuo 10 iki 18 metų vyriškos lyties tiriamieji, duomenimis, Cervarix buvo suleista 2 617 vyriškos lyties tiriamųjų, kurie po paskiepijimo buvo aktyviai stebimi vertinant vakcinos saugumą.

Pati dažniausia nepageidaujama reakcija po skiepavimo buvo injekcijos vietos skausmas, kuris pasireiškė 78 % atvejų. Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir netruko ilgai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujami reiškiniai, kuriuos galėjo sukelti vakcinavimas, yra suskirstyti į kategorijas pagal dažnį.

Dažnio apibūdinimai:

labai dažni ($\geq 1/10$);

dažni ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažni ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$).

| Organų sistemų klasės | Dažnis | Nepageidaujamos reakcijos |
|---|--------------------|---|
| Klinikiniai tyrimai | | |
| Infekcijos ir infestacijos | Nedažni | Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga. |
| Nervų sistemos sutrikimai | Labai dažni | Galvos skausmas. |
| | Nedažni | Svaigulys. |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Dažni | Virškinimo trakto sutrikimo simptomai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir pilvo skausmą. |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Dažni | Niežulys ar niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė. |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Labai dažni | Raumenų skausmas. |
| | Dažni | Sąnarių skausmas. |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Labai dažni | Reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant skausmą, paraudimą ir patinimą, nuovargis. |
| | Dažni | Karščiavimas ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). |
| | Nedažni | Kitos reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, sukietėjimas, lokali parestezija. |
| Poregistraciniai duomenys | | |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Dažnis nežinomas * | Limfadenopatija. |
| Imuninės sistemos sutrikimai | Dažnis nežinomas * | Alerginės reakcijos (įskaitant anafilaksines ir anafilaktoidines reakcijas), angioneurozinė edema. |
| Nervų sistemos sutrikimai | Dažnis nežinomas * | Apalpimas arba vazovagalinis atsakas į injekciją, kartais kartu su toniniais kloniniais judesiais (žr. 4.4 skyrių). |

* Apie reiškinį buvo pranešta savanoriškai, todėl jų dažnio tiksliai apskaičiuoti negalima.

Klinikinių tyrimų metu buvo stebėtos panašios saugumo savybės tiriamiesiems, kurie anksčiau buvo sirgę ar klinikinio tyrimo metu sirgo ŽPV infekcija, ir tiems tiriamiesiems, kurių organizme nenustatyta onkogeninio ŽPV DNR arba ŽPV 16 ir ŽPV 18 antikūnų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, papildomos virusų vakcinos, ATC kodas - J07BM02.

Veikimo mechanizmas

Cervarix yra adjuvantinė neužkrečiama rekombinuota vakcina, pagaminta iš onkogeninių ŽPV 16 ir 18 tipų labai išgrynintų į virusus panašių dalelių (VPD) pagrindinio kapsidės L1 baltymo. VPD sudėtyje nėra viruso DNR, todėl jie negali užkrėsti ląstelės, daugintis ir sukelti ligos. Tyrimų su gyvūnais metu įrodyta, kad L1 VPD vakcinos veikia sukeldamos humoralinį imuninį atsaką.

Nustatyta, kad ŽPV 16 ir ŽPV 18 sukelia maždaug 70 % gimdos kaklelio vėžio atvejų, 90 % išangės vėžio atvejų, 70 % su ŽPV susijusių didelio laipsnio išorinių lyties organų arba makšties intraepitelinės neoplazijos atvejų ir 78 % su ŽPV susijusių didelio laipsnio išangės intraepitelinės neoplazijos (angl. *Anal Intraepithelial Neoplasia* [AIN 2/3]) atvejų.

Kiti onkogeniniai ŽPV tipai irgi gali sukelti išangės ir lyties organų vėžį (maždaug 30 % atvejų). ŽPV 45, 31 ir 33 yra 3 dažniausiai plokščialąstelinio gimdos kaklelio vėžio (12,1 %) ir adenokarcinomos (8,5 %) atveju nustatomi ŽPV tipai, kurių nėra vakcinoje.

Sąvoka „ikivėžiniai lyties organų ir išangės pokyčiai“ 4.1 skyriuje atitinka didelio laipsnio gimdos kaklelio neoplaziją (angl. *Cervical Intraepithelial Neoplasia* [CIN2/3]), didelio laipsnio išorinių lyties organų intraepitelinę neoplaziją (angl. *Vulvar Intraepithelial Neoplasia* [VIN2/3]), didelio laipsnio makšties intraepitelinę neoplaziją (angl. *Vaginal Intraepithelial Neoplasia* [VaIN2/3]) ir didelio laipsnio išangės intraepitelinę neoplaziją (angl. *Anal Intraepithelial Neoplasia* [AIN2/3]).

Klinikiniai tyrimai

Klinikinis veiksmingumas 15-25 metų moterims

Cervarix veiksmingumas buvo tirtas dviejų kontroliuojamų, dvigubai aklų metodu atliktų, atsitiktinių imčių II ir III fazės klinikinių tyrimų metu ir juose dalyvavo 19 778 15–25 metų amžiaus moterys.

II fazės klinikinio tyrimo (tyrimas 001/007) metu buvo tiriamos tik tokios moterys:

- kurioms nerasta onkogeninių ŽPV DNR 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ir 68 tipų;
- kurios buvo seronegatyvios ŽPV 16 ir ŽPV 18;
- kurių citologinis tyrimas neparodė pokyčių.

Pirminis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo nustatyta nauja ŽPV 16 ir/ar ŽPV 18 infekcija. Dvylika mėnesių išliekanti infekcija buvo vertinta kaip papildomas saugumo vertinimo kriterijus.

I III fazės klinikinį tyrimą (tyrimas 008) įtrauktos moterys, kurios nebuvo iš anksto patikrintos dėl ŽPV infekcijos, t. y. nebuvo kreipiamas dėmesys į pradinį citologinį tyrimą, serologinę ŽPV būklę ir DNR nustatymą. Pirminis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo su ŽPV 16 ir (arba) ŽPV 18 (ŽPV 16/18) susijęs CIN 2+. Pakaitiniai gimdos kaklelio vėžio žymenys klinikinių tyrimų metu buvo 2 ir 3 laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija (CIN2/3) bei gimdos kaklelio adenokarcinoma *in situ* (AIS). Antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo 6-ųjų ir 12-os mėnesių trukmės nuolatinės infekcijos.

Nustatyta, kad nuolatinė infekcija, kuri išsilaikė ne trumpiau kaip 6 mėnesius, irgi yra svarbus pakaitinis gimdos kaklelio vėžio žymuo 15-25 metų moterims.

Profilaktinis veiksmingumas nuo ŽPV 16/18 infekcijos apsaugant onkogeninių ŽPV tipų nepaveiktą populiaciją

001 tyrimo metu moterys (N = 1 113) buvo vakcinuotos ir vakcinų veiksmingumas buvo vertintas iki 27 mėnesių. Moterų, vakcinuotų 001 tyrimo metu, pogrupis (N = 776) buvo stebimas ir vykstant 007 tyrimui iki 6,4 metų (maždaug 77 mėnesius) po pirmosios dozės (vidutinė stebėjimo trukmė 5,9 metų). Kontrolinėje grupėje pasitaikė 5 atvejai, kai ŽPV 16/18 infekcija išsilaikė 12 mėnesių (4 – ŽPV 16; 1 – ŽPV 18), ir vienas ŽPV 16 atvejis 001 tyrimo vakcinuotųjų grupėje. 007 tyrimo metu Cervarix veiksmingumas nuo 12 mėnesių besitęsiančios ŽPV 16/18 infekcijos buvo 100 % (95 % PI: 80,5; 100). Pasitaikė šešiolika nuolatinės ŽPV 16 infekcijos atvejų ir penki ŽPV 18 nuolatinės infekcijos atvejai, bet jie visi buvo kontrolinėje grupėje.

HPV-023 tyrimo duomenimis, 001/007 tyrimo Brazilijos kohortos (n = 437) tiriamosios buvo stebėtos vidutiniškai 8,9 metų (standartinis nuokrypis 0,4 metų) po paskiepijimo pirmąja doze. Baigiant tyrimą, infekcijos arba histopatologinės pažeidimo atvejų, susijusių su ŽPV-16 arba ŽPV-18, HPV-023 tyrimo vakcinų grupėje nebuvo. Placebo grupėje buvo 4 infekcijos išlikimo 6 mėnesius atvejai ir 1 infekcijos išlikimo 12 mėnesių atvejis. Tyrimas nebuvo suplanuotas taip, kad būtų galima parodyti šios vertinamosios baigties skirtumą vakcinų ir placebo grupėse.

Profilaktinis veiksmingumas nuo ŽPV 16/18 apsaugant moteris, kurios dar nebuvo užsikrėtusios ŽPV 16 ir (arba) ŽPV 18 tipais

HPV-008 tyrimo pirminė veiksmingumo analizė atlikta kohortoje pagal protokolą (PP kohorta: buvo analizuojami duomenys moterų, kurioms buvo sušvirkštos 3 vakcinų dozės ir nerasta DNR arba buvo seronegatyvios 0 mėnesį ir nerasta analizuojamo ŽPV DNR 6-tą mėnesį). Į šią kohortą priimtos moterys, kurių citologija prieš pradėdant tyrimą buvo normali arba buvo diagnozuoti mažo laipsnio pokyčiai, ir pašalintos tik tos moterys, kurioms diagnozuota didelio laipsnio citologijos pokyčių (0,5 % bendrosios populiacijos). Atvejų PP kohortoje apskaita pradėta 1-ą parą po trečiosios vakcinų dozės sušvirkštimo.

Iš viso 74 % į tyrimą priimtų moterų nebuvo užsikrėtusios nei ŽPV 16, nei ŽPV 18 (t. y. prieš pradėdant tyrimą, neaptikta DNR ir buvo seronegatyvios).

Buvo atliktos dvi HPV-008 tyrimo duomenų analizės: atvejo paskatinta analizė buvo atlikta vieną kartą mažiausiai 36 CIN2+ atvejams, susijusiems su ŽPV 16/18, nustatytų PP kohortoje, ir tyrimo pabaigos analizė.

Vakcinų veiksmingumas nuo pirminio vertinamojo kriterijaus CIN2+ tyrimo pabaigoje parodytas lentelėje Nr. 1. Papildomai analizuojamas Cervarix veiksmingumas nuo su ŽPV 16/18 susijusio CIN3+.

Lentelė Nr. 1. Vakcinos veiksmingumas nuo didelio laipsnio gimdos kaklelio pažeidimų, susijusių su ŽPV 16/18 (PP kohorta)

| ŽPV 16/18 vertinamasis kriterijus | PP kohorta ⁽¹⁾ | | |
|---|--|---------------------------------|-----------------------------|
| | Tyrimo pabaigos analizė ⁽³⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7 338) | Kontrolinė grupė (N = 7 305) | Veiksmingumo % (95 % PI) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9 % (87,7; 98,4) |
| CIN3+ | 2 | 24 | 91,7 % (66,6; 99,1) |

N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje grupėje.
n = atvejų skaičius.

(1) PP: moterys, kurioms buvo sušvirkštos 3 vakcinos dozės, 0 mėnesį nerasta DNR ir buvo seronegatyvios, o 6-tą mėnesį nerasta analizuojamo ŽPV tipo (ŽPV 16 arba ŽPV 18) DNR.

(2) Įskaitant 4 CIN2+ atvejus ir 2 CIN3+ atvejus, kai kartu su ŽPV 16 arba ŽPV 18 pažeidime buvo aptikta kitokio onkogeninio ŽPV tipo infekcija. Šie atvejai buvo neįtraukti į numatytą ŽPV tipo analizę (žr. po lentelę).

(3) Vidutinė stebėjimo trukmė – 40 mėnesių po 3-čiosios dozės.

Atvejo paskatintos analizės duomenimis, veiksmingumas buvo 92,9 % (96,1 % PI: 79,9; 98,3) nuo CIN2+ ir 80 % (96,1 % PI: 0,3; 98,1) nuo CIN3+. Be to, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas vakcinos veiksmingumas nuo CIN2+, susijusios atskirai su ŽPV 16 ir ŽPV 18.

Toliau buvo analizuojami užsikrėtimo keliais ŽPV tipais atvejai, įvertinant ŽPV tipus, aptiktus polimerazės grandininės reakcijos (PGR) būdu bent viename iš dviejų anksčiau paimtų citologinių mėginių, kartu su pokyčių vietoje rastais tipais, kad būtų galima išskirti ŽPV tipą (tipus), kuris (kurie) galėjo turėti didžiausią įtaką pokyčių atsiradimui (ŽPV tipo pasiskirstymas). Iš šios vėlesnės analizės pašalinti atvejai (vakcinuotųjų grupėje ir kontrolinėje grupėje), kurie buvo įvertinti kaip priežastiniais ryšiais nesusiję su ŽPV 16 arba HPV 18 infekcijomis, kuriomis buvo užsikrėsta tyrimo metu. Remiantis ŽPV tipo pasiskirstymo vėlesne (*post-hoc*) analize, tyrimo pabaigos analizės metu vakcinuotųjų grupėje buvo 1 CIN2+ atvejis, palyginti su 92 atvejais kontrolinėje grupėje (veiksmingumas 98,9 % [95 % PI: 93,8; 100]), ir nė vieno CIN3+ atvejo vakcinuotųjų grupėje, palyginti su 22 atvejais kontrolinėje grupėje (veiksmingumas 100 % [95 % PI: 81,8; 100]).

Atvejo paskatintos analizės duomenimis, vakcinos veiksmingumas nuo CIN1, susijusio su ŽPV 16/18, nustatytas PP kohortoje, buvo 94,1 % (96,1 % PI: 83,4; 98,5). Vakcinos veiksmingumas nuo CIN1+, susijusio su ŽPV 16/18, nustatytas PP kohortoje, buvo 91,7 % (96,1 % PI: 82,4; 96,7). Tyrimo pabaigos analizės duomenimis, vakcinos veiksmingumas nuo CIN1, susijusio su ŽPV 16/18, nustatytas PP kohortoje, buvo 92,8 % (95 % PI: 87,1; 96,4).

Tyrimo pabaigos analizės duomenimis, vakcinuotųjų grupėje buvo 2 VIN2+ ar VaIN2+ atvejai ir 7 su ŽPV 16 ar ŽPV 18 susiję - kontrolinėje PP kohortos grupėje. Tyrimas neturėjo pakankamos galios reikšmingam skirtumui tarp šių vertinamųjų baigčių vakcinos ir kontrolinėje grupėje įrodyti.

Vakcinos veiksmingumas nuo virusologinio vertinamojo kriterijaus (nuolatinė infekcija 6-is ir 12-a mėnesių), susijusio su ŽPV 16/18, nustatytas PP kohortoje tyrimo pabaigoje, parodytas lentelėje Nr. 2.

Lentelė Nr. 2. Vakcinės veiksmingumas nuo virusologinio vertinamojo kriterijaus, susijusio su ŽPV 16/18 (PP kohorta)

| ŽPV 16/18 vertinamasis kriterijus | PP kohorta ⁽¹⁾ | | |
|--|--|---------------------------------|-----------------------------|
| | Tyrimo pabaigos analizė ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 7 338) | Kontrolinė grupė (N = 7 305) | Veiksmingumo % (95 % PI) |
| | n/N | n/N | |
| Nuolatinė infekcija 6-is mėnesius | 35 / 7 182 | 588 / 7 137 | 94,3 % (92,0; 96,1) |
| Nuolatinė infekcija 12-a mėnesių | 26 / 7 082 | 354 / 7 038 | 92,9 % (89,4; 95,4) |

N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje grupėje.
n = atvejų skaičius.
(1) PP: moterys, kurioms buvo sušvirškintos 3 vakcinės dozės ir nerasta DNR arba buvo seronegatyvios 0 mėnesį, nerasta analizuojamo ŽPV tipo (ŽPV 16 arba ŽPV 18) DNR 6-tą mėnesį.
(2) Vidutinė stebėjimo trukmė – 40 mėnesių po 3-čiosios dozės.

Atvejo paskatintos analizės duomenimis, veiksmingumas buvo 94,3 % (96,1 % PI: 91,5; 96,3) nuo nuolatinės 6-is mėnesius trunkančios infekcijos ir 91,4 % (96,1 % PI: 89,4; 95,4) nuo nuolatinės 12-a mėnesių trunkančios infekcijos.

Apsaugos nuo 16 ar 18 tipų ŽPV veiksmingumas moterims, kurioms prieš pradėdant tyrimą, buvo nustatyta ŽPV 16 arba ŽPV 18 infekcija.

Apsauga nuo ŽPV tipų, kurių DNR buvo aptikta prieš pradėdant tyrimą, sukeltos ligos nepasireiškė. Vis dėlto prieš vakcinaciją jau užsikrėtusios (aptikta ŽPV DNR) vieno su vakcina susijusio tipo virusu tiriamosios buvo apsaugotos nuo klinikinės ligos, kurią sukelia kito vakcinoje esančio tipo ŽPV.

Veiksmingumas nuo 16 ir 18 tipo ŽPV moterims, kurioms anksčiau buvo arba nebuvo diagnozuota infekcija ar liga

Į visų vakcinuotųjų kohortą (VVK) įtrauktos visos tiriamosios, kurioms buvo sušvirškinta bent viena vakcinės dozė, nekreipiant dėmesio į ŽPV DNR būklę, citologiją ir serologinę būklę prieš pradėdant tyrimą. Į šią kohortą įtrauktos tiek moterys, kurioms įtraukimo metu ir (arba) anksčiau buvo ŽPV infekcija, tiek tos, kurioms ŽPV infekcijos nebuvo. Atvejų VVK apskaita pradėta 1-ą parą po pirmosios vakcinės dozės sušvirškavimo.

Veiksmingumo rodmenys VVK buvo mažesni, nes į šią kohortą buvo įtrauktos moterys, kurioms prieš pradėdant tyrimą, buvo infekcija/pokyčių, kurių, kaip numatyta, neveiks Cervarix. VVK duomenys gali būti maždaug panašūs į bendrosios 15-25 metų moterų populiacijos.

Vakcinės veiksmingumas nuo didelio laipsnio gimdos kaklelio pokyčių, susijusių su ŽPV 16/18, nustatytas VVK tyrimo pabaigoje parodytas lentelėje Nr. 3.

Lentelė Nr. 3. Vakcinės veiksmingumas nuo didelio laipsnio gimdos kaklelio pokyčių, susijusių su ŽPV 16/18 (VVK)

| ŽPV 16/18 vertinamasis kriterijus | VVK ⁽¹⁾ | | |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|
| | Tyrimo pabaigos analizė ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix (N = 8 694) | Kontrolinė grupė (N = 8 708) | Veiksmingumo % (95 % PI) |
| | n | n | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7 % (49,6; 69,5) |
| CIN3+ | 51 | 94 | 45,7 % (22,9; 62,2) |

N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje grupėje.
n = atvejų skaičius.

(1) VVK: visos vakcinuotos moterys (kurioms buvo sušvirškta bent viena vakcinės dozė), nepriklausomai nuo ŽPV DNR būklės, citologijos ir serologinės būklės prieš pradėdant tyrimą. Šioje kohortoje buvo moterų, kurioms buvo infekcija/pažeidimų prieš pradėdant tyrimą.

(2) Vidutinė stebėjimo trukmė – 44 mėnesių po pirmosios dozės.

Vakcinės veiksmingumas nuo virusologinio vertinamojo kriterijaus (nuolatinė infekcija 6-isi ir 12-a mėnesių), susijusio su ŽPV 16/18, nustatytas VVK tyrimo pabaigoje, parodytas lentelėje Nr. 4.

Lentelė Nr. 4. Vakcinės veiksmingumas nuo virusologinio vertinamojo kriterijaus, susijusio su ŽPV 16/18 (VVK)

| ŽPV 16/18 vertinamasis kriterijus | VVK ⁽¹⁾ | | |
|-----------------------------------|--|-------------------------|-----------------------------|
| | Tyrimo pabaigos analizė ⁽²⁾ | | |
| | Cervarix n/N | Kontrolinė grupė n/N | Veiksmingumo % (95 % PI) |
| Nuolatinė infekcija 6-isi mėn. | 504 / 8 863 | 1 227 / 8 870 | 60,9% (56,6; 64,8) |
| Nuolatinė infekcija 12-a mėnesių | 335 / 8 648 | 767 / 8 671 | 57,5 % (51,7; 62,8) |

N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje grupėje.
n = atvejų skaičius.

(1) VVK: visos vakcinuotos moterys (kurioms buvo sušvirškta bent viena vakcinės dozė), nepriklausomai nuo ŽPV DNR būklės, citologijos ir serologinės būklės prieš pradėdant tyrimą. Šioje kohortoje buvo moterų, kurioms buvo infekcija/pažeidimų prieš pradėdant tyrimą.

(2) Vidutinė stebėjimo trukmė – 44 mėnesių po pirmosios dozės.

Bendra vakcinės įtaka ŽPV sukeltoms gimdos kaklelio ligoms

HPV-008 tyrimo metu buvo palygintas didelio laipsnio gimdos kaklelio pokyčių dažnis placebo ir vakcinuotųjų grupėse, nekreipiant dėmesio į ŽPV DNR tipą pokyčiuose. Vakcina veiksmingai saugojo nuo didelio laipsnio gimdos kaklelio pokyčių VVK ir nepaveiktoje VVK kohortose tyrimo pabaigoje (lentelė Nr. 5). VVK kohortos nepaveiktų tiriamųjų grupėje buvo moterys, kurioms prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyta normali citologija, nebuvo aptikta 14 onkogeninių ŽPV tipų DNR ir buvo ŽPV 16 ir ŽPV 18 seronegatyvios.

Lentelė Nr. 5. Vakcinės veiksmingumas nuo didelio laipsnio gimdos kaklelio pokyčių, nekreipiant dėmesio į ŽPV DNR tipą pokyčiuose

| | Tyrimo pabaigos analizė ⁽³⁾ | | | | |
|-------|--|---------|------------------|---------|-----------------------------|
| | Cervarix | | Kontrolinė grupė | | Veiksmingumo % (95 % PI) |
| | N | Atvejai | N | Atvejai | |
| CIN2+ | | | | | |

| | | | | | |
|---|-------|-----|-------|-----|---------------------|
| Nepaveikta VVK ⁽¹⁾ | 5 466 | 61 | 5 452 | 172 | 64,9 % (52,7; 74,2) |
| VVK ⁽²⁾ | 8 694 | 287 | 8 708 | 428 | 33,1 % (22,2; 42,6) |
| CIN3+ | | | | | |
| Nepaveikta VVK ⁽¹⁾ | 5 466 | 3 | 5 452 | 44 | 93,2 % (78,9; 98,7) |
| VVK ⁽²⁾ | 8 694 | 86 | 8 708 | 158 | 45,6 % (28,8; 58,7) |
| N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje grupėje. | | | | | |
| ⁽¹⁾ Nepaveikta VVK: visos vakcinuotos tiriamosios (kurioms buvo sušvirkšta bent viena vakcinos dozė), kurioms buvo rasta normali citologija, neaptikta 14 onkogeninių ŽPV tipų DNR ir buvo ŽPV 16 ir ŽPV 18 seronegatyvios prieš pradedant tyrimą. | | | | | |
| ⁽²⁾ VVK: visos vakcinuotos tiriamosios (kurioms buvo sušvirkšta bent viena vakcinos dozė), nekreipiant dėmesio į ŽPV DNR būklę, citologiją ir serologinę būklę prieš pradedant tyrimą. | | | | | |
| ⁽³⁾ Vidutinė stebėjimo trukmė – 44 mėnesių po pirmosios dozės. | | | | | |

Tyrimo pabaigos analizės duomenimis, Cervarix sumažino radikalių gimdos kaklelio gydymo procedūrų (įskaitant chirurginio išpjovimo elektrine kilpa, konusinį išpjovimo šaltu būdu ir lazeriu atliktų procedūrų) dažnį 70,2 % (95 % PI: 57,8; 79,3) nepaveiktoms VVK tiriamosioms ir 33,2 % (95 % PI: 20,8; 43,7) VVK tiriamosioms.

Kryžminės profilaktikos veiksmingumas

Kryžminės profilaktikos Cervarix veiksmingumas nuo 12 vakcinoje nesančių onkogeninių ŽPV tipų histopatologinio ir virusologinio vertinamojo kriterijaus (nuolatinės infekcijos) buvo įvertintas HPV-008 tyrimo metu. Tyrimu nebuvo siekta įvertinti veiksmingumo nuo tam tikro tipo ŽPV sukeltos ligos. Veiksmingumo nuo pirminio vertinamojo kriterijaus analizę apsunkino CIN2+ pokyčiuose aptikta daugybinė kartu esanti infekcija. Kitaip nei histopatologiniai vertinamieji kriterijai, virusologinis vertinamasis kriterijus buvo mažiau susijęs su daugybine kartu esančia infekcija.

Pastovi kryžminė apsauga nuo nuolatinės 6 mėnesius trunkančios ŽPV 31, 33 ir 45 infekcijos ir CIN2+ vertinamųjų kriterijų nustatyta visose tyrimo kohortose.

Vakcinos veiksmingumas tyrimo pabaigoje nuo 6 mėnesių nuolatinės infekcijos ir CIN2+, susijusio su atskirais onkogeniniais ŽPV tipais, kurių nėra vakcinoje, pateiktas lentelėje Nr. 6 (PP kohorta).

Lentelė Nr. 6. Vakcinos veiksmingumas nuo vakcinoje nesančių onkogeninių ŽPV tipų

| PP⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------|
| ŽPV tipas | Nuolatinė infekcija 6 mėnesius | | | CIN2+ | | |
| | Cervarix | Kontrolinė grupė | Veiksmingumo % (95 % PI) | Cervarix | Kontrolinė grupė | Veiksmingumo % (95 % PI) |
| | n | n | | n | n | |
| Su ŽPV 16 susiję tipai (A9 rūšys) | | | | | | |
| ŽPV 31 | 58 | 247 | 76,8% (69,0; 82,9) | 5 | 40 | 87,5% (68,3; 96,1) |
| ŽPV 33 | 65 | 117 | 44,8% (24,6; 59,9) | 13 | 41 | 68,3% (39,7; 84,4) |
| ŽPV 35 | 67 | 56 | -19,8% (< 0,0; 17,2) | 3 | 8 | 62,5% (< 0,0; 93,6) |
| ŽPV 52 | 346 | 374 | 8,3% (< 0,0; 21,0) | 24 | 33 | 27,6% (< 0,0; 59,1) |
| ŽPV 58 | 144 | 122 | -18,3% (< 0,0; 7,7) | 15 | 21 | 28,5% (< 0,0; 65,7) |
| Su ŽPV 18 susiję tipai (A7 rūšys) | | | | | | |
| ŽPV 39 | 175 | 184 | 4,8% (< 0,0; 23,1) | 4 | 16 | 74,9% (22,3; 93,9) |
| ŽPV 45 | 24 | 90 | 73,6% (58,1; 83,9) | 2 | 11 | 81,9% (17,0; 98,1) |
| ŽPV 59 | 73 | 68 | -7,5% | 1 | 5 | 80,0% |

| | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|------------------------|----|----|------------------------|
| | | | (< 0,0; 23,8) | | | (< 0,0; 99,6) |
| ŽPV 68 | 165 | 169 | 2,6% (< 0,0; 21,9) | 11 | 15 | 26,8% (< 0,0; 69,6) |
| Kiti tipai | | | | | | |
| ŽPV 51 | 349 | 416 | 16,6% (3,6; 27,9) | 21 | 46 | 54,4% (22,0; 74,2) |
| ŽPV 56 | 226 | 215 | -5,3% (< 0,0; 13,1) | 7 | 13 | 46,1% (< 0,0; 81,8) |
| ŽPV 66 | 211 | 215 | 2,3% (< 0,0; 19,6) | 7 | 16 | 56,4% (< 0,0; 84,8) |

n= atvejų skaičius.

⁽¹⁾ PP: moterys, kurioms buvo sušvirkštos 3 vakcinės dozės, ir 0 bei 6-tą mėnesį neaptikta atitinkamo ŽPV tipo DNR.

Buvo apskaičiuotos vakcinės veiksmingumo pasikliautinojo intervalo ribos. Jeigu įrašytas nulinis rodmuo, t. y. jeigu PI apatinė riba yra < 0, manoma, kad veiksmingumas yra statistiškai nereikšmingas.

Veiksmingumas nuo CIN3 buvo nustatytas tik ŽPV 31 ir nebuvo jokių įrodymų apie apsaugą nuo AIS bet kuriam iš ŽPV tipų.

Klinikinis veiksmingumas 26 metų ir vyresnėms moterims

Cervarix veiksmingumas buvo vertintas dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių III fazės klinikinio tyrimo (HPV-015), kuriame iš viso dalyvavo 5 778 moterys (26-72 metų; amžiaus mediana – 37,0 metai), metu. Tyrimas buvo atliktas Šiaurės Amerikoje, Lotynų Amerikoje, Azijos ir Ramiojo vandenyno regione bei Europoje. Galutinė duomenų analizė buvo atlikta pateikiant tyrimo išvadas, praėjus 7 metams po pirmosios vakcinacijos.

Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendra virusologinė ir histopatologinė vertinamoji baigtis: su ŽIV16/18 susijusi ilgalaikė infekcija 6-tą mėnesį ir (arba) CIN1+. Buvo atlikta pirminė veiksmingumo duomenų analizė PP kohortoje veiksmingumui įvertinti ir VVK, į kurią buvo įtrauktas pogrupis, kurį sudarė iki 15 % moterų, turėjusių su ŽPV susijusios infekcijos ar ligos istoriją (apibūdinamą dviem ar daugiau iš eilės paimtais tepinėliais, kurių rezultatai buvo nenormalūs, , nenormaliais kolposkopijos ar biopsijos radiniais arba gimdos kaklelio gydymu po to, kai buvo nustatyti nenormalūs tepinėlio ar kolposkopijos rezultatai). Įtraukimas į šį pogrupį leidžia įvertinti profilaktikos veiksmingumą populiacijoje, kuri, kaip manoma, atspindi realųjį pasaulį, nes suaugusios moterys priklauso tai amžiaus grupei, kurioje atliekama tikslinė gimdos kaklelio patikra.

Vakcinės veiksmingumo tyrimo išvados pateiktos toliau esančioje lentelėje.

Įrodymų, kad apsauga nuo nuolatinės infekcijos, kuri trunka ne trumpiau kaip 6 mėnesius, būtų svarbus gimdos kaklelio vėžio prevencijos pakaitinis žymuo 26 metų ir vyresnėms moterims, nėra.

Lentelė Nr. 7. Vakcinės veiksmingumas užbaigus tyrimą HPV-015

| Vertinamoji baigtis | PP ⁽¹⁾ | | | VVK ⁽²⁾ | | |
|-----------------------|-------------------|------------|--------------------------------|--------------------|-------------|--------------------------------|
| | Cervarix | Kontrolė | % veiksmingumas (96,2 % PI) | Cervarix | Kontrolė | % veiksmingumas (96,2 % PI) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| ŽPV 16/18 | | | | | | |
| 6M PI ir (arba) CIN1+ | 7 / 1 852 | 71 / 1 818 | 90,5 % (78,6; 96,5) | 93 / 2 768 | 209 / 2 778 | 56,8 % (43,8; 67,0) |
| 6M PI | 6 / 1 815 | 67 / 1 786 | 91,4 % (79,4; 97,1) | 74 / 2 762 | 180 / 2 775 | 60 % (46,4; 70,4) |

| | | | | | | |
|---|-----------|------------|-----------------------------|------------|-------------|-----------------------------|
| CIN2+ | 1 / 1 852 | 6 / 1 818 | 83,7 % ($< 0,0$; 99,7) | 33 / 2 733 | 51 / 2 735 | 35,8 % ($< 0,0$; 61,0) |
| ASC-US+ | 3 / 1 852 | 47 / 1 818 | 93,8 % (79,9; 98,9) | 38 / 2 727 | 114 / 2 732 | 67,3 % (51,4; 78,5) |
| 6M PI seropozityvių tik pradedant tyrimą tiriamųjų | 3 / 851 | 13 / 837 | 78 % (15,0; 96,4) | 42 / 1 211 | 65 / 1 192 | 38,7 % (6,3; 60,4) |
| Kryžminės apsaugos veiksmingumas | | | | | | |
| ŽPV 31 6M PI | 10 / 2073 | 29 / 2 090 | 65,8 % (24,9; 85,8) | 51 / 2 762 | 71 / 2 775 | 29 % ($< 0,0$; 52,5) |
| ŽPV 45 6M PI | 9 / 2106 | 30 / 2 088 | 70,7 % (34,2; 88,4) | 22 / 2 762 | 60 / 2 775 | 63,9 % (38,6; 79,6) |
| ŽPV-31 ASC-US+ | 5 / 2117 | 23 / 2 127 | 78,4 % (39,1; 94,1) | 34 / 2 727 | 55 / 2 732 | 38,7 % (2,0; 62,3) |
| HPV 45 ASC-US+ | 5 / 2150 | 23 / 2 125 | 78,7 % (40,1; 94,1) | 13 / 2 727 | 38 / 2 732 | 66,1 % (32,7; 84,1) |
| <p>N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje grupėje. n = tiriamųjų, pranešusių apie bent vieną reiškinį, skaičius kiekvienoje grupėje. 6M PI = 6 mėnesius persistuojanti infekcija. PI = pasikliauties intervalas. ASC-US (angl. <i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) = nenustatytos reikšmės atipinės ląstelės (nenormalūs citologiniai duomenys). ⁽¹⁾ Suleistos 3 vakcinės dozės, neaptikta atitinkamo ŽPV (ŽPV 16 ir (arba) ŽPV 18) tipo DNR ir seronegatyvios 0 mėnesį (išskyrus atvejus, kai nurodyta) ir neaptikta DNR 6-ą mėnesį. ⁽²⁾ Suleista bent viena vakcinės dozė, nepriklausomai nuo ŽPV DNR ir serologinės būklės (išskyrus atvejus, kai nurodyta) 0 mėnesį. Įtraukta 15 % tiriamųjų, turėjusių ankstesnę ŽPV ligos ar infekcijos istoriją.</p> | | | | | | |

Veiksmingumas saugant nuo ASC-US ar didesnio pažeidimo (nenormalūs citologiniai duomenys), susijusio su onkogeniniais tipais, kurių nėra vakcinoje, buvo 37,2 % (96,2 % PI [21,3; 50,1]) (PP kohorta).

Veiksmingumas saugant nuo CIN1+ nepriklausomai nuo pažeidimo vietoje nustatyto ŽPV tipo buvo 22,9 % (96,2 % PI [4,8; 37,7]) (VVK kohorta).

Įrodymų, kad vakcina apsaugo nuo ŽPV sukeltos ligos 25 metų ar vyresnes tiriamąsias, kurioms buvo aptikta DNR ir (arba) nustatyti nenormalūs citologiniai duomenys prieš priimant į tyrimą, negauta.

Imunogeniškumas

Imuninis atsakas į Cervarix po pirminės vakcinacijos kurso

Nebuvo nustatytas minimalus su ŽPV vakcinės ŽPV tipais susijęs antikūnų lygis, garantuojantis apsaugą nuo 2 ir 3 CIN laipsnio ar nuolatinės infekcijos.

Antikūnų atsakas į ŽPV 16 ir ŽPV 18 buvo matuojamas naudojant tipui specifinį tiesioginį ELISA metodą (2 versija, *MedImmune* metodika, modifikuota GSK), kuris, remiantis įrodymais, koreliuoja su pseudovirionu pagrįstais neutralizavimo bandymų (PPNB) rezultatais.

Trijų Cervarix dozių sukeltas imunogeniškumas buvo iširtas, dalyvaujant 5 465 moteriškos lyties tiriamosioms nuo 9 iki 55 metų ir daugiau kaip 800 vyriškos lyties tiriamųjų nuo 10 iki 18 metų.

Klinikinių tyrimų metu daugiau kaip 99 % asmenų, kurių serologinis atsakas iš pradžių buvo neigiamas, įvyko serokonversija ŽPV 16 ir ŽPV 18 praėjus vienam mėnesiui po trečiosios vakcinos dozės. Vakcinos sukeltas IgG vidutinis geometrinis titras (VGT) buvo daug didesnis nei moterų, kurios anksčiau buvo užsikrėtusios ŽPV infekcija, bet išgijo (natūrali infekcija). Po vakcinavimo ir tiems asmenims, kurių serologinis atsakas iš pradžių buvo neigiamas, ir tiems, kurių buvo teigiamas, susidarė panašūs titrai.

Imuninio atsako į Cervarix išsilaikymas

Atliekant tyrimą 001/007, kurio metu buvo skiepytos 15–25 metų amžiaus moterys, buvo įvertinta imuninė reakcija į ŽPV 16 ir ŽPV 18 iki 76 mėnesių po pirmosios vakcinos dozės pavartojimo. Tyrimo 023 (tyrimo 001/007 poaibis) duomenimis, imuninis atsakas buvo nustatinėjamas iki 113 mėnesio. 92 tiriamųjų vakcinos grupėje nustatyti imunogeniškumo duomenys [M107-M113] laikotarpiu po pirmosios vakcinos dozės pavartojimo (vidutinė stebėjimo trukmė 8,9 metų). ELISA metodu nustatyta, kad 100 % (95 % PI: 96,1; 100) iš jų išliko seropozityvios ŽPV-16 ir ŽPV-18. Vakcinos sukeltas ŽPV 16 ir ŽPV 18 IgG VGT buvo didžiausias 7-ą mėnesį, o paskui mažėjo ir nuo 18-o mėnesio išliko stabilus per [M107-M113] laikotarpį. Įvertinus ELISA metodu, ir ŽPV 16, ir ŽPV 18 VGT vis dar išliko bent 10 kartų didesni nei ELISA metodu nustatyti VGT moterims, iš kurių organizmo ŽPV išnyko natūraliai.

008 tyrimo metu imunogeniškumas iki 48 mėnesių buvo panašus į atsaką, nustatytą 001 tyrimo metu. Neutralizuojančiųjų antikūnų kinetikos savybės buvo panašios.

Atlikus kitą klinikinį tyrimą (014) su 15–55 metų amžiaus moterimis, nustatyta, kad visiems asmenims po trečiosios vakcinos dozės (7-ą mėnesį) įvyko serokonversija ŽPV 16 ir ŽPV 18. Vis dėlto vyresnėms nei 25 metų amžiaus moterims VGT buvo mažesni. 470 tiriamųjų (142 buvo 15-25 metai, 172 buvo 26-45 metai ir 156 buvo 46-55 metai), kurios baigė HPV-014 tyrimą ir buvo paskiepytos pagal 3 dozių planą, vėliau buvo stebėtos tęstinio tyrimo HPV-060 metu (iki 10 metų). Praėjus dešimt metų po pirmosios dozės suleidimo, 100 % tiriamųjų 15-25 metų grupėje, 99,2 % – 26-45 metų grupėje ir 96,3 % – 46-55 metų grupėje vis dar buvo seropozityvios ŽPV 16 ir atitinkamai 99,2 %, 93,7 % ir 83,8 % seropozityvios ŽPV 18. Visose amžiaus grupėse išliko bent 5-32 kartus didesni ŽPV 16 VGT ir bent 3-14 kartų didesni ŽPV 18 VGT nei tų moterų, iš kurių organizmo abu antigenai pasišalino natūraliai.

Atsako atminties (imuninės atminties) įrodymai

024 (001/007 tyrimo pogrupis) tyrimo duomenimis, 65 tiriamosioms praėjus vidutiniškai 6,8 metams po pirmosios vakcinos dozės buvo pavartota provokacinė Cervarix dozė. Atminties atsakas į ŽPV 16 ir ŽPV 18 (ELISA metodu) pasireiškė praėjus vienai savaitei ir vienam mėnesiui po provokacinės dozės pavartojimo, VGT praėjus vienam mėnesiui po provokacinės dozės pavartojimo buvo didesni už buvusius praėjus vienam mėnesiui po trečiosios pirminės vakcinacijos dozės pavartojimo.

Palyginant su jaunomis suaugusiomis moterimis netiesiogiai įrodytas Cervarix veiksmingumas paauglėms

Jungtinės analizės duomenimis (HPV-029, HPV-030 ir HPV-048), atitinkamai 99,7 % ir 100 % 9 metų moteriškos lyties tiriamųjų pasireiškė 16 ir 18 ŽPV tipų serokonversija po trečiosios dozės (7-ą mėnesį), o VGT buvo atitinkamai bent 1,4 ir 2,4 karto didesni, palyginti su 10-14 metų ir 15-25 metų moteriškos lyties tiriamosiomis.

Atliekant du klinikinius tyrimus (HPV-012 ir HPV-013) su 10–14 metų mergaitėmis, nustatyta, kad joms visoms po trečiosios vakcinos dozės (7-ą mėnesį) įvyko ŽPV 16 ir ŽPV 18 serokonversija ir susidarė bent 2 kartus didesni nei 15–25 metų amžiaus moterims VGT.

Klinikinių tyrimų (HPV-070 ir HPV-048), kuriuose dalyvaujančios mergaitės nuo 9 iki 14 metų buvo paskiepytos pagal 2 dozių planą (0 ir 6 arba 0 ir 12 mėnesiais) ir jaunos 15-25 metų moterys buvo paskiepytos Cervarix pagal įprastą skiepijimo 0, 1 ir 6 mėnesiais planą, duomenimis, visoms

tiriamosioms pasireiškė ir ŽPV 16, ir ŽPV 18 tipų serokonversija praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės. Imuninis atsakas po 2 dozių mergaitėms nuo 9 iki 14 metų buvo ne blogesnis už atsaką po 3 dozių moterims nuo 15 iki 25 metų.

Remiantis šiais imunogeniškumo duomenimis, daroma išvada, kad Cervarix yra veiksminga, skiepijant nuo 9 iki 14 metų amžiaus.

Imuninio atsako trukmė 26 metų ir vyresnėms moterims

III fazės tyrimo (HPV-015), kuriame dalyvavo 26 metų ar vyresnės moterys duomenimis, visoms tiriamosioms pasireiškė serokonversija praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės. 84-tą mėnesį, t.y. praėjus 78 mėnesiams po viso vakcinacijos kurso užbaigimo, atitinkamai 99,3 % ir 95,9 % moterų, kurios prieš skiepijant buvo seronegatyvios, serologiniu tyrimu buvo nustatyti antikūnai prieš ŽPV 16 ir prieš ŽPV 18 (išliko seropozityvios). Visoms moterims, kurios iš pradžių buvo seropozityvios, išliko seropozityvios: serologiniu tyrimu buvo nustatyti antikūnai ir prieš ŽPV 16, ir prieš ŽPV 18. Didžiausi antikūnų titrai buvo 7-tą mėnesį, vėliau titrai palaipsniui mažėjo iki 18-to mėnesio ir, pasiekę plato fazę, išliko stabilūs iki 84 mėnesių.

Imunogeniškumas 10-18 metų vyriškos lyties asmenims

Imunogeniškumas vyrams buvo tirtas dviejų klinikinių HPV-011 (N = 173) ir HPV-040 (N = 556) tyrimų metu. Duomenys parodė, kad imunogeniškumas vyrams ir moterims yra panašus. Remiantis HPV-011 tyrimo duomenimis, visiems tiriamiesiems pasireiškė ŽPV 16 ir 18 serokonversija ir jų VGT rodmenys buvo ne blogesni už HPV-012 tyrime dalyvavusių 15-25 metų moterų.

Netiesiogiai įrodytas klinikinis veiksmingumas saugant nuo ikivėžinių išangės pažeidimų ir vėžio

Cervarix veiksmingumo saugant nuo ikivėžinių išangės pokyčių tyrimų neatlikta. Vis dėlto, tyrimai, kuriuose dalyvavo 9-14 metų mergaitės (HPV-071 tyrimas) ir 18-45 metų moterys (HPV-010 tyrimas) nuolat rodė stipresnį imuninį atsaką į Cervarix nei į palyginamąjį preparatą, kurio veiksmingumo saugant nuo ikivėžinių išangės pokyčių duomenys yra įtikinami ir parodė apsaugą.

Imunogeniškumas ŽIV užsikrėtusioms moterims

Cervarix saugumas ir imunogeniškumas buvo įvertinti dviejų klinikinių tyrimų metu.

1. Pietų Afrikoje atlikto HPV-020 tyrimo metu Cervarix buvo paskiepytos 22 ŽIV neužsikrėtusios ir 42 ŽIV užsikrėtusios tiriamosios (I klinikinė stadija pagal PSO; imunogeniškumo ATP kohorta).
2. Brazilijoje, Estijoje, Indijoje ir Tailande atlikto HPV-019 tyrimo metu Cervarix buvo palygintas su keturvalente ŽPV vakcina. Šiame tyrime dalyvavo 289 ŽIV (ATP kohorta = 157) neužsikrėtusios ir 257 (ATP kohorta = 166) ŽIV užsikrėtusios moteriškos lyties 15-25 metų tiriamosios.

Pradedant tyrimus, abiejuose tyrimuose dalyvaujančios ŽIV užsikrėtusios tiriamosios turėjo: neturėti simptomų, nepaisant jų ankstesnės klinikinės stadijos; turėti neišmatuojamą viremiją (t. y., virusų titras turėjo būti mažesnis kaip 400 kopijų/ml) ne trumpiau kaip šešis mėnesius skiriant antiretrovirusinę terapiją (ART) (HPV-020) arba ne trumpiau kaip vienerius metus (HPV-019) skiriant labai aktyvią antiretrovirusinę terapiją (LAART); nesirgti diagnozuota aktyvia tuberkulioze (TB) arba gydytis nuo TB; tik HPV-019 tyrime – CD4 ląstelių kiekis turėjo būti ne mažesnis kaip 350 ląstelių/mm³.

Abiejų tyrimų duomenimis, 7-ą mėnesį ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, paskiepytų Cervarix, ATP kohortoje serokonversija abiejų antigenų atžvilgiu buvo 100 %. HPV-019 tyrimo duomenimis, ŽPV 16 antikūnų seropozityvumas praėjus 24 mėnesiams po paskiepijimo Cervarix vakcina buvo 100 %, o ŽPV 18 – didesnis kaip 96 %, o koncentracijų geometrinių vidurkių (KGV) rodmenys buvo daugiau kaip 12 kartų didesni už atsaką į natūralią ŽPV infekciją.

Abiejų tyrimų duomenimis, buvo pastebėta, kad antikūnų KGV ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra mažesni už tiriamųjų, kurių organizme ŽIV neaptikta (nesutampantis 95 % pasikliautinis intervalas). Remiantis ŽPV-019 tyrimo duomenimis, paskiepijus Cervarix, palyginti su keturvalente ŽPV vakcina, ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų grupėje 7-ą mėnesį buvo įrodytas geresnis imuninis atsakas (neutralizuojančių antikūnų KGV santykiai) ir ŽPV-16, ir ŽPV-18 antigenų atžvilgiu. Duomenų klinikinė reikšmė nežinoma. Nėra klinikinio veiksmingumo duomenų apie ŽIV užsikrėtusių moterų apsaugą nuo persistuojančios infekcijos ar ikivėžinių pažeidimų.

Stebėti Cervarix reaktogeniškumo ir saugumo ŽIV užsikrėtusioms moterims duomenys atitiko žinomus saugumo sveikoms tiriamosioms duomenis (žr. 4.8 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtini.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įvertinus įprastinių iiklinikinių farmakologinių saugumo, ūminio ir kartotinių dozių toksinio poveikio, lokalaus toleravimo, poveikio vaisingumui, embrionui ir vaisiui bei postnatalinio (iki žindymo periodo pabaigos) toksinio poveikio tyrimų duomenis, jokie specifinio pavojaus žmonėms nebuvo nustatyta.

Serologiniai duomenys rodo, kad žiurkėms žindymo laikotarpiu su pienu išsiskiria anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 antikūnai. Tačiau nežinoma, ar dėl vakcinios poveikio susidarę antikūnai išsiskiria į motinos pieną žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas (NaCl)
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas (NaH₂PO₄·2H₂O)
Injekcinis vanduo

Kitos pagalbinės (adjuvantinės) medžiagos išvardytos 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

Išėmus iš šaldytuvo, Cervarix reikia sušvirkšti kaip įmanoma greičiau.

Vis dėlto, laikant ne šaldytuve, savybės nepakito 3 paras laikant 8 °C–25 °C temperatūroje arba vieną parą laikant 25 °C–37 °C temperatūroje. Praėjus šiam laikotarpiui, nesuvartotą vakciną reikia išmesti.

Daugiadozis flakonas

Po to, kai flakonas atidaromas pirmą kartą, preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Jeigu preparatas nedelsiant nesuvartojamas, vakciną reikia laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Per 6 valandas nesuvartotą preparatą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Daugiadozis flakonas

Laikymo sąlygas po to, kai flakonas atidaromas pirmąjį kartą, žr. 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildytas švirkštas

0,5 ml suspensijos užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščio (butilo gumos) ir su guminiu antgalio dangteliu. Pakuotėse yra po 1 ir 10, su adatomis arba be jų.

Flakonas

Vienos dozės flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos) yra 0,5 ml suspensijos. Pakuotėse yra po 1, 10 ir 100.

Daugiadozis flakonas

Dviejų dozių flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos) yra 1 ml suspensijos. Pakuotėse yra 1, 10 ir 100.

Užpildyto švirkšto antgalio dangtelis ir guminis stumoklinis kamštis bei buteliuko kamštis pagaminti iš sintetinės gumos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštas

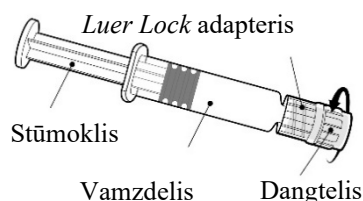
Laikant švirkštą, gali iškristi smulkių baltų nuosėdų ir susidaryti skaidrus bespalvis skystis. Tai nereiškia, kad vakcina sugedo.

Prieš vakcinos suleidimą, prieš ją suplakant ir jau suplakus vakciną, švirkštą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pašalinių dalelių ir (arba) nepakitusi vakcinos išvaizda.

Jei pastebima pokyčių, vakciną reikia išmesti.

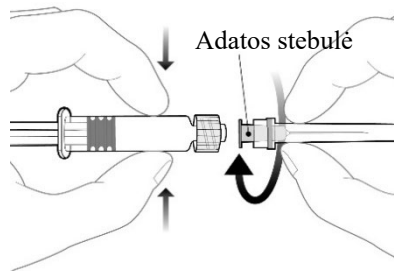
Prieš vartojant, vakciną reikia gerai suplakti.

Užpildyto švirkšto, naudojimo instrukcijos



Laikykite švirkštą už vamzdelo, bet ne už stūmoklio.

Nusukite švirkšto dangtelį sukdami prieš laikrodžio rodyklę.



Norėdami pritvirtinti adatą, prijunkite stebulę prie Luer Lock adapterio ir pasukite ketvirtį apsisukimo pagal laikrodžio rodyklę, kol pajusite, kad ji užsifiksuos.

Netraukite švirkšto stūmoklio iš vamzdelio. Jei taip atsitiktų, vakcinos neskirkite.

Flakonas

Laikant flakoną, gali iškristi smulkių baltų nuosėdų ir susidaryti skaidrus bespalvis skystis. Tai nereiškia, kad vakcina sugedo.

Prieš vakcinos suleidimą, prieš ją suplakant ir jau suplakus vakciną, flakono turinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra pašalinių dalelių ir (ar) nepakitusi vakcinos išvaizda.

Jei pastebima pokyčių, vakciną reikia išmesti.

Prieš vartojant, vakciną reikia gerai suplakti.

Daugiadozis flakonas

Laikant flakoną, gali iškristi smulkių baltų nuosėdų ir susidaryti skaidrus bespalvis skystis. Tai nereiškia, kad vakcina sugedo.

Prieš vakcinos suleidimą, prieš ją suplakant ir jau suplakus vakciną, flakono turinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra pašalinių dalelių ir (ar) nepakitusi vakcinos išvaizda.

Jei pastebima pokyčių, vakciną reikia išmesti.

Prieš vartojant, vakciną reikia gerai suplakti.

Vartojant vakciną iš daugiadozio flakono, kiekvieną kartą traukiant 0,5 ml dozę, reikia naudoti sterilius adatas ir švirkštą, kad nebūtų užkrėstas flakone esantis turinys.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Užpildytas švirkštas

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

Flakonas

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

Daugiadozis flakonas

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugsėjo 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. rugsėjo 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM mm dd

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 10, 100 VIENADOZIŲ FLAKONŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cervarix injekcinė suspensija **flakone**
Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:

| | |
|---|--|
| 16 tipo ŽPV L1 baltymo ^{1,2} | 20 mikrogramų |
| 18 tipo ŽPV L1 baltymo ^{1,2} | 20 mikrogramų |
| ¹ pagalbinė (adjuvantinė) medžiaga AS04, kurioje yra: 3-O-desacil-4'-monofosforilipido A (MPL) ² | 50 mikrogramų |
| ² adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido (Al(OH) ₃) | iš viso 0,5 miligramo Al ³⁺ |

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija
1 flakonas
1 dozė (0,5 ml)

10 flakonų
10 x 1 dozių (0,5 ml)

100 flakonų
100 x 1 dozių (0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti į raumenis
Prieš vartojimą suplakiti

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/419/001 – N1
EU/1/07/419/002 – N10
EU/1/07/419/003 – N100

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 10, 100 DAUGIADOZIŲ FLAKONŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cervarix injekcinė suspensija, daugiadozė talpyklė
Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:

| | |
|--|--|
| 16 tipo ŽPV L1 baltymo ^{1,2} | 20 mikrogramų |
| 18 tipo ŽPV L1 baltymo ^{1,2} | 20 mikrogramų |
| ¹ pagalbinė (adjuvantinė) medžiaga AS04, kurioje yra: 3-O-desacil-4'-monofosforillipido A (MPL) ² | 50 mikrogramų |
| ² adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido (Al(OH) ₃) | iš viso 0,5 miligramo Al ³⁺ |

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija
1 daugiadozis flakonas
2 dozės (1 ml)

10 daugiadozių flakonų
10 x 2 dozių (1 ml)

100 daugiadozių flakonų
100 x 2 dozių (1 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti į raumenis
Prieš vartojimą suplakti

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

Po flakono pirmo atidarymo turinį suvartoti nedelsiant arba laikyti šaldytuve ir suvartoti per 6 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/419/010 – N1
EU/1/07/419/011 – N10
EU/1/07/419/012 – N100

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 10 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ SU ADATOMIS ARBA BE JŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cervarix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:

| | |
|--|--|
| 16 tipo ŽPV L1 baltymo ^{1,2} | 20 mikrogramų |
| 18 tipo ŽPV L1 baltymo ^{1,2} | 20 mikrogramų |
| ¹ pagalbinė (adjuvantinė) medžiaga AS04, kurioje yra: 3-O-desacil-4'-monofosforillipido A (MPL) ² | 50 mikrogramų |
| ² adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido (Al(OH) ₃) | iš viso 0,5 miligramo Al ³⁺ |

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

4. FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
1 užpildytas švirkštas
1 dozė (0,5 ml)

10 užpildytų švirkštų
10 x 1 dozių (po 0,5 ml)

1 užpildytas švirkštas + 1 adata
1 dozė (0,5 ml)

10 užpildytų švirkštų + 10 adatų
10 x 1 dozių (po 0,5 ml)

1 užpildytas švirkštas + 2 adatos
1 dozė (0,5 ml)

10 užpildytų švirkštų + 20 adatų
10 x 1 dozių (po 0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti į raumenis
Prieš vartojimą suplakti

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO ARJO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/419/008 – N1 be adatos
EU/1/07/419/009 – N10 be adatos
EU/1/07/419/004 – N1 su 1 adata
EU/1/07/419/006 – N10 su 10 adatu
EU/1/07/419/005 – N1 su 2 adatomis
EU/1/07/419/007 – N10 su 20 adatu

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
VIENADOZIO FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cervarix
Injekcinė suspensija

i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė (0,5 ml)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
DAUGIADOZIO FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cervarix
Injekcinė suspensija

i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 dozės (1 ml)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cervarix
Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė (0,5 ml)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cervarix injekcinė suspensija flakone

Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdama skiepytis šia vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Ši vakcina skirta tik Jums, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cervarix ir kam ji vartojama
2. Kas žinotina prieš vartojant Cervarix
3. Kaip vartoti Cervarix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cervarix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cervarix ir kam ji vartojama

Cervarix yra vakcina, skirta apsaugoti asmenis nuo 9 metų nuo ligų, sukiamų žmogaus papilomos virusų (ŽPV).

Šios ligos yra:

- gimdos kaklelio (gimdos kaklelio, t.y. apatinės gimdos dalies vėžys) ir išangės vėžys;
- gimdos kaklelio, vulvos, makšties ir išangės ikivėžiniai pokyčiai (lyties organų ir išangės ląstelių pokyčiai, kurie gali virsti vėžiu).

Vakcinos sudėtyje esantys žmogaus papilomos virusų (ŽPV 16 ir 18) tipai sukelia maždaug 70 % gimdos kaklelio ir 90 % išangės vėžio atvejų, 70 % su ŽPV susijusių ikivėžinių išorinių lyties organų bei makšties pokyčių ir 78 % su ŽPV susijusių ikivėžinių išangės pokyčių. Kitų tipų ŽPV taip pat gali sukelti išangės ir lyties organų vėžį. Cervarix neapsaugo nuo visų tipų ŽPV.

Moteriškos ar vyriškos lyties asmenį paskiepijus Cervarix vakcina, imuninė sistema (natūrali organizmo gynybinė sistema) gamins antikūnus, nukreiptus prieš ŽPV 16 ir ŽPV 18.

Cervarix nesukelia infekcijos, todėl jis negali sukelti su ŽPV susijusios ligos.

Cervarix nevartojamas toms ŽPV sukeltoms ligoms, kuriomis jau sergama skiepijimo metu, gydyti.

Cervarix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cervarix

Cervarix vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kuriai nors veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai gali būti niežtintysis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cervarix

- jeigu Jums pasireiškia kraujavimas arba greitai susidaro kraujosruvos;
- jeigu sergate kokia nors liga, kuri sumažina Jūsų atsparumą infekcijoms (pvz., ŽIV infekcija);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pasireiškiančia aukšta kūno temperatūra. Gali tekti atidėti skiepijimą, kol pasveiksite. Nesunki infekcinė liga, pavyzdžiui, peršalimas, neturėtų kelti problemų, bet pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Galimas apalpimas (dažniausiai paaugliams) po arba netgi prieš bet kokią injekciją adata. Todėl, jeigu Jūs ar Jūsų vaikas anksčiau buvo apalpęs nuo injekcijos, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kaip ir visos kitos vakcinos, Cervarix gali neapsaugoti visų paskiepytų žmonių.

Cervarix neapsaugo nuo 16 ir 18 tipo ŽPV sukiamų ligų žmonių, jeigu jie skiepijimo metu jau yra infekuoti 16 ar 18 žmogaus papildomos viruso tipu.

Nors skiepijimas gali Jus apsaugoti nuo gimdos kaklelio vėžio, tačiau jis negali atstoti reguliaraus profilaktinio gimdos kaklelio patikrinimo. Jūs ir toliau turėtumėte klausyti gydytojo patarimų ir atlikti gimdos kaklelio tepinėlio / Pap testą (gimdos kaklelyje ieškant dėl ŽPV infekcijos pakitusių ląstelių) bei naudoti prevencijos ir apsaugos priemones.

Cervarix skiepai neapsaugos nuo visų žmogaus papildomos viruso tipų, todėl reikia naudoti kitas atsargumo priemones, skirtas apsaugoti nuo ŽPV ir lytiniu keliu plintančių ligų.

Cervarix neapsaugo nuo kitų ligų, kurias sukelia ne ŽPV.

Kiti vaistai ir Cervarix

Cervarix galima vartoti kartu su revakcinacija sudėtinėmis vakcinomis, kurių sudėtyje yra vakcinos nuo difterijos (d), stabligės (T) ir kokliušo [neląstelinė] (pa) kartu su inaktyvuota poliomielioto vakcina (IPV) (dTpa-IPV vakcina) arba be jos (dTpa vakcina), kartu su sudėtine hepatito A ir hepatito B vakcina (Twinrix) arba hepatito B vakcina (Engerix B), arba konjuguota A, C, W-135, Y serologinių grupių meningokokine ir stabligės anatoksino vakcina (MenACWY-TT). Vakcinas reikia sušvirkšti to paties apsilankymo metu į skirtingas vietas (kitą kūno vietą, pavyzdžiui, kitą ranką).

Jeigu Cervarix vartosite kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, vakcina gali nesukelti optimalaus poveikio.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad geriamieji kontraceptikai (pvz., tabletės nuo pastojimo) nesumažina Cervarix sukiamos apsaugos.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, taip pat, jeigu neseniai buvote skiepytas kokia nors kita vakcina, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, pastojote arba planuojate pastoti skiepijimo kurso metu, vakcinavimą rekomenduojama atidėti arba pertraukti iki tol, kol pagimdysite.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš skiepijimą šia vakcina pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cervarix greičiausiai neveiks Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu blogai jaučiatės, vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima.

Cervarix sudėtyje yra natrio chlorido

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cervarix

Kaip vartojama vakcina?

Gydytojas ar slaugytoja Jums sušvirkš Cervarix į viršutinės rankos dalies raumenis.

Kiek vakcinosis reikia suleisti?

Cervarix yra skirtas vartoti nuo 9 metų amžiaus.

Kiek iš viso dozių Jums reikės suleisti, priklauso nuo amžiaus, kuriame suleidžiama pirmoji vakcinosis injekcija.

Jeigu Jums yra nuo 9 iki 14 metų

Jums bus suleistos 2 injekcijos.

Pirmoji injekcija – pasirinkta data.

Antroji injekcija – praėjus nuo 5 iki 13 mėnesių po pirmosios injekcijos.

Jeigu esate 15 metų arba vyresnis(ė)

Jums bus suleistos 3 injekcijos.

Pirmoji injekcija – pasirinkta data.

Antroji injekcija – praėjus 1 mėnesiui po pirmosios injekcijos.

Trečioji injekcija – praėjus 6 mėnesiams po pirmosios injekcijos.

Jeigu reikia, skiepijimo schemą galima keisti. Daugiau informacijos Jums suteiks gydytojas.

Pirmą kartą paskiepijus Cervarix, yra rekomenduojama, kad Cervarix (o ne kita vakcina nuo ŽPV) būtų užbaigtas visos vakcinacijos kursas.

Cervarix nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 9 metų asmenims.

Vakcinosis negalima švirkšti į veną.

Jeigu praleidote dozę

Svarbu laikytis gydytojo ar slaugytojos nurodymų ir pakartotinai atvykti nurodytu laiku. Jeigu pamiršote atvykti nurodytu laiku, klauskite gydytojo patarimo.

Jeigu neužbaigėte visos vakcinacijos kurso (dvi arba trys injekcijos priklausomai nuo amžiaus, kuriame atliekama vakcinacija), Jums gali nesusidaryti geriausia apsauga.

4. Galimas šalutinis poveikis

Ši vakcina, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių tyrimų metu pastebėti šalutiniai reiškiniai:

- ◆ labai dažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti dažniau nei po 1 iš 10 vakcinosis dozių):
 - skausmas ar nemalonūs pojūčiai injekcijos vietoje;
 - injekcijos vietos paraudimas ar patinimas;
 - galvos skausmas;
 - raumenų skausmas, raumenų jautrumas ar silpnumas (ne fizinio krūvio sukeltas);

- nuovargis;
- ◆ dažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti rečiau nei po 1 iš 10 vakcinos dozių, bet dažniau nei po 1 iš 100 dozių):
 - virškinimo trakto simptomai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir pilvo skausmą;
 - niežulys, raudonas odos išbėrimas, dilgėlinė (urtikarija);
 - sąnarių skausmas;
 - karščiavimas (≥ 38 °C);
- ◆ nedažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti rečiau nei po 1 iš 100 vakcinos dozių, bet dažniau nei po 1 iš 1000 dozių):
 - viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nosies, gerklės ar trachėjos infekcija);
 - galvos svaigimas;
 - kitos injekcijos vietos reakcijos, pvz., kietas patinimas, dilgčiojimas ar nutirpimas.

Šalutinis poveikis, kuris pasireiškė vartojant Cervarix po vakcinos patekimo į rinką

- Alerginės reakcijos. Jas galima atpažinti pagal:
 - rankų ir kojų niežtintįjį išbėrimą;
 - akių ir veido patinimą;
 - kvėpavimo ar rijimo pasunkėjimą;
 - staigų kraujospūdžio sumažėjimą ir sąmonės pritemimą.
 Tokios reakcijos paprastai prasideda dar neišvykus iš gydytojo priimamojo. Vis dėlto jeigu vaikui pasireiškė tokių simptomų, skubiai kreipkitės į gydytoją.
- Kaklo, pažastų ar kirkšnių limfmazgių padidėjimas.
- Apalpinimas, kartais kartu pasireiškia drebinimas ar sąstingis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cervarix

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinos vartoti negalima. Vakcina tinkama vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cervarix sudėtis

- Veikliosios medžiagos:

16 tipo žmogaus papilomos viruso¹ L1 baltymo^{2,3,4}

20 mikrogramų

18 tipo žmogaus papilomos viruso¹ L1 baltymo^{2,3,4} 20 mikrogramų

¹Žmogaus papilomos virusas = ŽPV

²pagalbinė (adjuvantinė) medžiaga AS04, kurioje yra:
3-*O*-desacil-4'-monofosforillipido A (MPL)³ 50 mikrogramų

³adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido (Al(OH)₃) iš viso 0,5 miligramo Al³⁺

⁴L1 baltymas, neužkrečiamų į virusą panašių dalelių (VPD) pavidalo, gaunamas DNR rekombinacijos metodu naudojant *Baculovirus* ekspresijos sistemą, kuriai panaudotos Hi-5 Rix4446 ląstelės, gautos iš vabzdžio *Trichoplusia ni*.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas (NaCl), natrio-divandenilio fosfatas dihidratas (NaH₂PO₄·2H₂O) ir injekcinis vanduo.

Cervarix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Injekcinė suspensija.

Cervarix yra drumsta balta suspensija.

Cervarix tiekiamas 1 dozės flakonuose (0,5 ml). Pakuotėje yra 1 flakonas, 10 ar 100 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals 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 SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tiktalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Išėmus iš šaldytuvo, Cervarix reikia sušvirkšti kaip įmanoma greičiau. Vis dėlto, laikant ne šaldytuve, savybės nepakito 3 paras laikant 8 °C–25 °C temperatūroje arba vieną parą laikant 25 °C–37 °C temperatūroje. Praėjus šiam laikotarpiui, nesuvartotą vakciną reikia išmesti.

Laikant flakoną gali iškristi smulkių baltų nuosėdų, o virš jų susidaryti skaidrus bespalvis skystis. Tai nereiškia, kad vakcina sugedo.

Prieš vakcinos suleidimą prieš suplakant ir jau suplaktą vakciną reikia apžiūrėti, ar nėra pašalinių dalelių ir/ar nepakito vakcinos išvaizda.

Jei pastebima pokyčių, vakciną reikia išmesti.

Prieš vartojant vakciną reikia gerai suplakti.

Nesuvartotą vaistą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cervarix injekcinė suspensija, daugiadozė talpyklė

Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdama skiepytis šia vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Ši vakcina skirta tik Jums, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cervarix ir kam ji vartojama
2. Kas žinotina prieš vartojant Cervarix
3. Kaip vartoti Cervarix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cervarix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cervarix ir kam ji vartojama

Cervarix yra vakcina, skirta apsaugoti asmenis nuo 9 metų nuo ligų, sukiamų žmogaus papilomos virusų (ŽPV).

Šios ligos yra:

- gimdos kaklelio (gimdos kaklelio, t. y. apatinės gimdos dalies) ir išangės vėžys;
- gimdos kaklelio, vulvos, makšties ir išangės ikivėžiniai pokyčiai (išorinių lyties organų ir išangės ląstelių pokyčiai, kurie gali virsti vėžiu).

Vakcinos sudėtyje esantys žmogaus papilomos virusų (ŽPV 16 ir 18) tipai sukelia maždaug 70 % gimdos kaklelio ir 90 % išangės vėžio atvejų, 70 % su ŽPV susijusių ikivėžinių išorinių lyties organų bei makšties pokyčių ir 78 % su ŽPV susijusių ikivėžinių išangės pokyčių. Kitų tipų ŽPV taip pat gali sukelti išangės ir lyties organų vėžį. Cervarix neapsaugo nuo visų tipų ŽPV.

Moteriškos ar vyriškos lyties asmenį paskiepijus Cervarix vakcina, imuninė sistema (natūrali organizmo gynybinė sistema) gamins antikūnus, nukreiptus prieš ŽPV 16 ir ŽPV 18.

Cervarix nesukelia infekcijos, todėl jis negali sukelti su ŽPV susijusios ligos.

Cervarix nevartojamas toms ŽPV sukeltoms ligoms, kuriomis jau sergama skiepavimo metu, gydyti.

Cervarix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cervarix

Cervarix vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kuriai nors veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai gali būti niežtintysis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cervarix

- jeigu Jums pasireiškia kraujavimas arba greitai susidaro kraujosruvos;
- jeigu sergate kokia nors liga, kuri sumažina Jūsų atsparumą infekcijoms (pvz., ŽIV infekcija);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pasireiškiančia aukšta kūno temperatūra. Gali tekti atidėti skiepijimą, kol pasveiksite. Nesunki infekcinė liga, pavyzdžiui, peršalimas, neturėtų kelti problemų, bet pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Galimas apalpimas (dažniausiai paaugliams) po bet kokios injekcijos arba netgi prieš bet kokią injekciją adata. Todėl jeigu anksčiau leidžiant injekciją, Jūs buvote arba Jūsų vaikas buvo apalpęs, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kaip ir visos kitos vakcinos, Cervarix gali neapsaugoti visų paskiepytų žmonių.

Cervarix neapsaugo nuo 16 ir 18 tipo ŽPV sukiamų ligų žmonių, jeigu jie skiepijimo metu jau yra infekuoti 16 ar 18 žmogaus papilomos viruso tipu.

Nors skiepijimas gali Jus apsaugoti nuo gimdos kaklelio vėžio, tačiau jis negali atstoti reguliaraus profilaktinio gimdos kaklelio patikrinimo. Jūs ir toliau turėtumėte klausyti gydytojo patarimų ir atlikti gimdos kaklelio tepinėlio / Pap testą (gimdos kaklelyje ieškant dėl ŽPV infekcijos pakitusių ląstelių) bei naudoti prevencijos ir apsaugos priemones.

Cervarix skiepai neapsaugos nuo visų žmogaus papilomos viruso tipų, todėl reikia naudoti kitas atsargumo priemones, skirtas apsisaugoti nuo ŽPV ir lytiniu keliu plintančių ligų.

Cervarix neapsaugo nuo kitų ligų, kurias sukelia ne ŽPV.

Kiti vaistai ir Cervarix

Cervarix galima vartoti kartu su revakcinacija sudėtinėmis vakcinomis, kurių sudėtyje yra vakcinos nuo difterijos (d), stabligės (T) ir kokliušo [neląstelinė] (pa) kartu su inaktyvuota poliomielioto vakcina (IPV) (dTpa-IPV vakcina) arba be jos (dTpa vakcina), kartu su sudėtine hepatito A ir hepatito B vakcina (Twinrix) arba hepatito B vakcina (Engerix B), arba konjuguota A, C, W-135, Y serologinių grupių meningokokine ir stabligės anatoksino vakcina (MenACWY-TT). Vakcinas reikia sušvirkšti to paties apsilankymo metu į skirtingas vietas (kitą kūno vietą, pavyzdžiui, kitą ranką).

Jeigu Cervarix vartosite kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, vakcina gali nesukelti optimalaus poveikio.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad geriamieji kontraceptikai (pvz., tabletės nuo pastojimo) nesumažina Cervarix sukeltos apsaugos.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, taip pat, jeigu neseniai buvote skiepytas kokia nors kita vakcina, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, pastojote arba planuojate pastoti skiepijimo kurso metu, vakcinavimą rekomenduojama atidėti arba pertraukti iki tol, kol pagimdysite.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš skiepijimą šia vakcina pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cervarix greičiausiai neveiks Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu blogai jaučiatės, vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima.

Cervarix sudėtyje yra natrio chlorido

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cervarix

Kaip vartojama vakcina?

Gydytojas ar slaugytoja Jums sušvirkš Cervarix į viršutinės rankos dalies raumenis.

Kiek vakcinosis reikia suleisti?

Cervarix yra skirtas vartoti nuo 9 metų amžiaus.

Kiek iš viso dozių Jums reikės suleisti, priklauso nuo amžiaus, kuriame suleidžiama pirmoji vakcinosis injekcija.

Jeigu Jums yra nuo 9 iki 14 metų

Jums bus suleistos 2 injekcijos

Pirmoji injekcija – pasirinkta data.

Antroji injekcija – praėjus nuo 5 iki 13 mėnesių po pirmosios injekcijos.

Jeigu esate 15 metų arba vyresnis(ė)

Jums bus suleistos 3 injekcijos

Pirmoji injekcija – pasirinkta data.

Antroji injekcija – praėjus 1 mėnesiui po pirmosios injekcijos.

Trečioji injekcija – praėjus 6 mėnesiams po pirmosios injekcijos.

Jeigu reikia, skiepijimo schemą galima keisti. Daugiau informacijos Jums suteiks gydytojas.

Pirmą kartą paskiepijus Cervarix, yra rekomenduojama, kad Cervarix (o ne kita vakcina nuo ŽPV) būtų užbaigtas visos vakcinacijos kursas.

Cervarix nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 9 metų asmenims.

Vakcinosis negalima švirkšti į veną.

Jeigu praleidote dozę

Svarbu laikytis gydytojo ar slaugytojos nurodymų ir pakartotinai atvykti nurodytu laiku. Jeigu pamiršote atvykti nurodytu laiku, klauskite gydytojo patarimo.

Jeigu neužbaigėte visos vakcinacijos kurso (dvi arba trys injekcijos priklausomai nuo amžiaus, kuriame atliekama vakcinacija), Jums gali nesusidaryti geriausia apsauga.

4. Galimas šalutinis poveikis

Ši vakcina, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių tyrimų metu pastebėti šalutiniai reiškiniai:

- ◆ labai dažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti dažniau nei po 1 iš 10 vakcinosis dozių):
 - skausmas ar nemalonūs pojūčiai injekcijos vietoje;
 - injekcijos vietos paraudimas ar patinimas;
 - galvos skausmas;
 - raumenų skausmas, raumenų jautrumas ar silpnumas (ne fizinio krūvio sukeltas);

- nuovargis;
- ◆ dažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti rečiau nei po 1 iš 10 vakcinos dozių, bet dažniau nei po 1 iš 100 dozių):
 - virškinimo trakto simptomai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir pilvo skausmą;
 - niežulys, raudonas odos išbėrimas, dilgėlinė (urtikarija);
 - sąnarių skausmas;
 - karščiavimas (≥ 38 °C);
- ◆ nedažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti rečiau nei po 1 iš 100 vakcinos dozių, bet dažniau nei po 1 iš 1000 dozių):
 - viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nosies, gerklės ar trachėjos infekcija);
 - galvos svaigimas;
 - kitos injekcijos vietos reakcijos, pvz., kietas patinimas, dilgčiojimas ar nutirpimas.

Šalutinis poveikis, kuris pasireiškė vartojant Cervarix po vakcinos patekimo į rinką

- Alerginės reakcijos. Jas galima atpažinti pagal:
 - rankų ir kojų niežtintį išbėrimą;
 - akių ir veido patinimą;
 - kvėpavimo ar rijimo pasunkėjimą;
 - staigų kraujospūdžio sumažėjimą ir sąmonės pritemimą.
 Tokios reakcijos paprastai prasideda dar neišvykus iš gydytojo priimamojo. Vis dėlto jeigu vaikui pasireiškė tokių simptomų, skubiai kreipkitės į gydytoją.
- Kaklo, pažastų ar kirkšnių limfmazgių padidėjimas.
- Apalpinimas, kartais kartu pasireiškia drebulys ar sąstingis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cervarix

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinos vartoti negalima. Vakcina tinkama vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po flakono pirmo atidarymo turinį rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Jeigu turinys iš karto nesuvartojamas, vakciną rekomenduojama laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Per 6 valandas nesuvartotą vakciną reikia sunaikinti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cervarix sudėtis

- Veikliosios medžiagos:

| | |
|---|---------------|
| 16 tipo žmogaus papilomos viruso ¹ L1 baltymo ^{2,3,4} | 20 mikrogramų |
| 18 tipo žmogaus papilomos viruso ¹ L1 baltymo ^{2,3,4} | 20 mikrogramų |

¹Žmogaus papilomos virusas = ŽPV

²pagalbinė (adjuvantinė) medžiaga AS04, kurioje yra:
3-*O*-desacil-4'-monofosforillipido A (MPL)³ 50 mikrogramų

³adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido (Al(OH)₃) iš viso 0,5 miligramo Al³⁺

⁴L1 baltymas, neužkrečiamų į virusą panašių dalelių (VPD) pavidalo, gaunamas DNR rekombinacijos metodu naudojant *Baculovirus* ekspresijos sistemą, kuriai panaudotos Hi-5 Rix4446 ląstelės, gautos iš vabzdžio *Trichoplusia ni*.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas (NaCl), natrio-divandenilio fosfatas dihidratas (NaH₂PO₄·2H₂O) ir injekcinis vanduo.

Cervarix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Injekcinė suspensija.

Cervarix yra drumsta balta suspensija.

Cervarix tiekiamas 2 dozių flakonuose (1 ml). Pakuotėje yra 1, 10 ir 100 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals 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 SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Išėmus iš šaldytuvo, Cervarix reikia sušvirkšti kaip įmanoma greičiau.

Vis dėlto, laikant ne šaldytuve, savybės nepakito 3 paras laikant 8 °C–25 °C temperatūroje arba vieną parą laikant 25 °C–37 °C temperatūroje. Praėjus šiam laikotarpiui, nesuvartotą vakciną reikia išmesti.

Laikant flakoną gali iškristi smulkių baltų nuosėdų, o virš jų susidaryti skaidrus bespalvis skystis. Tai nereiškia, kad vakcina sugedo.

Rengiantis suleisti vakciną prieš suplakant ir jau suplaktą vakciną reikia apžiūrėti, ar nėra pašalinių dalelių ir/ar nepakito vakcinos fizinės savybės.

Jei pastebima pokyčių, vakciną reikia išmesti.

Prieš vartojant vakciną reikia gerai suplakti.

Vartojant vakciną iš daugiadozio flakono, 0,5 ml dozė reikia ištraukti, naudojant sterilią adatą ir švirkštą, kad nebūtų užkrėstas flakone esantis turinys.

Nesuvartotą vaistą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cervarix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

Vakcina nuo žmogaus papilomos viruso [16 ir 18 tipų] (rekombinantinė, su pagalbine (adjuvantine) medžiaga, adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdama skiepytis šia vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Ši vakcina skirta tik Jums, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cervarix ir kam ji vartojama
2. Kas žinotina prieš vartojant Cervarix
3. Kaip vartoti Cervarix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cervarix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cervarix ir kam ji vartojama

Cervarix yra vakcina, skirta apsaugoti asmenis nuo 9 metų nuo ligų, sukiamų žmogaus papilomos virusų (ŽPV).

Šios ligos yra:

- gimdos kaklelio (gimdos kaklelio, t.y. apatinės gimdos dalies) ir išangės vėžys;
- gimdos kaklelio, vulvos, makšties ir išangės ikivėžiniai pokyčiai (lyties organų ir išangės ląstelių pokyčiai, kurie gali virsti vėžiu).

Vakcinos sudėtyje esantys žmogaus papilomos virusų (ŽPV16 ir 18) tipai sukelia maždaug 70 % gimdos kaklelio ir 90 % išangės vėžio atvejų, 70 % su ŽPV susijusių ikivėžinių išorinių lyties organų bei makšties pokyčių ir 78 % su ŽPV susijusių ikivėžinių išangės pokyčių. Kitų tipų ŽPV taip pat gali sukelti išangės ir lyties organų vėžį. Cervarix neapsaugo nuo visų tipų ŽPV.

Moteriškos ar vyriškos lyties asmenį paskiepijus Cervarix vakcina, imuninė sistema (natūrali organizmo gynybinė sistema) gamins antikūnus, nukreiptus prieš ŽPV 16 ir ŽPV 18.

Cervarix nesukelia infekcijos, todėl jis negali sukelti su ŽPV susijusios ligos.

Cervarix nevartojamas toms ŽPV sukeltoms ligoms, kuriomis jau sergama skiepavimo metu, gydyti.

Cervarix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cervarix

Cervarix vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kuriai nors veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai gali būti niežtintysis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cervarix

- jeigu Jums pasireiškia kraujavimas arba greitai susidaro kraujosruvos;
- jeigu sergate kokia nors liga, kuri sumažina Jūsų atsparumą infekcijoms (pvz., ŽIV infekcija);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pasireiškiančia aukšta kūno temperatūra. Gali tekti atidėti skiepijimą, kol pasveiksite. Nesunki infekcinė liga, pavyzdžiui, peršalimas neturėtų kelti problemų, bet pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Galimas apalpimas (dažniausiai paaugliams) po bet kokios injekcijos arba netgi prieš bet kokią injekciją adata. Todėl jeigu anksčiau leidžiant injekciją, Jūs buvote arba Jūsų vaikas buvo apalpęs, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kaip ir visos kitos vakcinos, Cervarix gali neapsaugoti visų paskiepytų žmonių.

Cervarix neapsaugo nuo 16 ir 18 ŽPV sukeltų ligų žmonių, jeigu jie skiepijimo metu jau yra infekuoti 16 ar 18 žmogaus papilomos viruso tipu.

Nors skiepijimas gali Jus apsaugoti nuo gimdos kaklelio vėžio, tačiau jis negali atstoti reguliaraus profilaktinio gimdos kaklelio patikrinimo. Jūs ir toliau turėtumėte klausyti gydytojo patarimų ir atlikti gimdos kaklelio tepinėlio / Pap testą (gimdos kaklelyje ieškant dėl ŽPV infekcijos pakitusių ląstelių) bei naudoti prevencijos ir apsaugos priemones.

Cervarix skiepai neapsaugos nuo visų žmogaus papilomos viruso tipų, todėl reikia naudoti kitas atsargumo priemones, skirtas apsaugoti nuo ŽPV ir lytiniu keliu plintančių ligų.

Cervarix neapsaugo nuo kitų ligų, kurias sukelia ne ŽPV.

Kiti vaistai ir Cervarix

Cervarix galima vartoti kartu su revakcinacija sudėtinėmis vakcinomis, kurių sudėtyje yra vakcinos nuo difterijos (d), stabligės (T) ir kokliušo [neląstelinė] (pa) kartu su inaktyvuota poliomielioto vakcina (IPV) (dTpa-IPV vakcina) arba be jos (dTpa vakcina), kartu su sudėtine hepatito A ir hepatito B vakcina (Twinrix) arba hepatito B vakcina (Engerix B), arba konjuguota A, C, W-135, Y serologinių grupių meningokokine ir stabligės anatoksino vakcina (MenACWY-TT). Vakcinas reikia sušvirkšti to paties apsilankymo metu į skirtingas vietas (kitą kūno vietą, pavyzdžiui, kitą ranką).

Jeigu Cervarix vartosite kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, vakcina gali nesukelti optimalaus poveikio.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad geriamieji kontraceptikai (pvz., tabletės nuo pastojimo) nesumažina Cervarix sukeltos apsaugos.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, taip pat, jeigu neseniai buvote skiepytas kokia nors kita vakcina, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, pastojote arba planuojate pastoti skiepijimo kurso metu, vakcinavimą rekomenduojama atidėti arba pertraukti iki tol, kol pagimdysite.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš skiepijimą šia vakcina pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cervarix greičiausiai neveiks Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu blogai jaučiatės, vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima.

Cervarix sudėtyje yra natrio chlorido

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cervarix

Kaip vartojama vakcina?

Gydytojas ar slaugytoja Jums sušvirkš Cervarix į viršutinės rankos dalies raumenis.

Kiek vakcinosis reikia suleisti?

Cervarix yra skirtas vartoti nuo 9 metų amžiaus.

Kiek iš viso dozių Jums reikės suleisti, priklauso nuo amžiaus, kuriame suleidžiama pirmoji vakcinosis injekcija.

Jeigu Jums yra nuo 9 iki 14 metų

Jums bus suleistos 2 injekcijos

Pirmoji injekcija – pasirinkta data.

Antroji injekcija – praėjus nuo 5 iki 13 mėnesių po pirmosios injekcijos.

Jeigu esate 15 metų arba vyresnis(ė)

Jums bus suleistos 3 injekcijos

Pirmoji injekcija – pasirinkta data.

Antroji injekcija – praėjus 1 mėnesiui po pirmosios injekcijos.

Trečioji injekcija – praėjus 6 mėnesiams po pirmosios injekcijos.

Jeigu reikia, skiepijimo schemą galima keisti. Daugiau informacijos Jums suteiks gydytojas.

Pirmą kartą paskiepijus Cervarix, rekomenduojama, kad Cervarix (o ne kita vakcina nuo ŽPV) būtų užbaigtas visas vakcinacijos kursas.

Vakcinosis negalima švirkšti į veną.

Cervarix nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 9 metų asmenims.

Jeigu praleidote dozę

Svarbu laikytis gydytojo ar slaugytojos nurodymų ir pakartotinai atvykti nurodytu laiku. Jeigu pamiršote atvykti nurodytu laiku, klauskite gydytojo patarimo.

Jeigu neužbaigėte viso vakcinacijos kurso (dvi arba trys injekcijos priklausomai nuo amžiaus, kuriame atliekama vakcinacija), Jums gali nesusidaryti geriausia apsauga.

4. Galimas šalutinis poveikis

Ši vakcina, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių tyrimų metu pastebėti šalutiniai reiškiniai:

- ♦ labai dažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti dažniau nei po 1 iš 10 vakcinosis dozių): skausmas ar nemalonūs pojūtis injekcijos vietoje, injekcijos vietos paraudimas ar patinimas, galvos skausmas, raumenų skausmas, raumenų jautrumas ar silpnumas (ne fizinio krūvio sukeltas), nuovargis.

- ◆ dažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti rečiau nei po 1 iš 10 vakcinos dozių, bet dažniau nei po 1 iš 100 dozių): virškinimo trakto simptomai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir pilvo skausmą, niežulys, raudonas odos išbėrimas, dilgėlinė (urtikarija), sąnarių skausmas, karščiavimas (≥ 38 °C).
- ◆ nedažni (šalutiniai reiškiniai, kurie gali pasireikšti rečiau nei po 1 iš 100 vakcinos dozių, bet dažniau nei po 1 iš 1000 dozių): viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nosies, gerklės ar trachėjos infekcija), galvos svaigimas, kitos injekcijos vietos reakcijos, pvz., kietas patinimas, dilgčiojimas ar nutirpimas.

Šalutinis poveikis, kuris pasireiškė vartojant Cervarix po vakcinos patekimo į rinką

- Alerginės reakcijos. Jas galima atpažinti pagal:
 - rankų ir kojų niežtintį išbėrimą;
 - akių ir veido patinimą;
 - kvėpavimo ar rijimo pasunkėjimą;
 - staigų kraujospūdžio sumažėjimą ir sąmonės pritemimą.
 Tokios reakcijos paprastai prasideda dar neišvykus iš gydytojo priimamojo. Vis dėlto jeigu vaikui pasireiškė tokių simptomų, skubiai kreipkitės į gydytoją.
- Kaklo, pažastų ar kirkšnių limfmazgių padidėjimas.
- Apalpinimas, kartais kartu pasireiškia drebulys ar sąstingis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cervarix

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinos vartoti negalima. Vakcina tinkama vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cervarix sudėtis

- Veikliosios medžiagos:

| | |
|---|---------------|
| 16 tipo žmogaus papilomos viruso ¹ L1 baltymo ^{2,3,4} | 20 mikrogramų |
| 18 tipo žmogaus papilomos viruso ¹ L1 baltymo ^{2,3,4} | 20 mikrogramų |

¹Žmogaus papilomos virusas = ŽPV

²pagalbinė (adjuvantinė) medžiaga AS04, kurioje yra:
3-O-desacil-4'-monofosforillipido A (MPL)³

50 mikrogramų

³adsorbuota ant hidratuoto aliuminio hidroksido, (Al(OH)₃) iš viso 0,5 miligramo Al³⁺

⁴L1 baltymas, neužkrečiamų į virusą panašių dalelių (VPD) pavidalo, gaunamas DNR rekombinacijos metodu naudojant *Baculovirus* ekspresijos sistemą, kuriai panaudotos Hi-5 Rix4446 ląstelės, gautos iš vabzdžio *Trichoplusia ni*.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas (NaCl), natrio-divandenilio fosfatas dihidratas (NaH₂PO₄·2H₂O) ir injekcinis vanduo.

Cervarix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.

Cervarix yra drumsta balta suspensija.

Cervarix tiekiamas 1 doze užpildytuose švirkštuose su adatomis ar be jų, švirkštai supakuoti po 1 ir 10.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals 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 SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

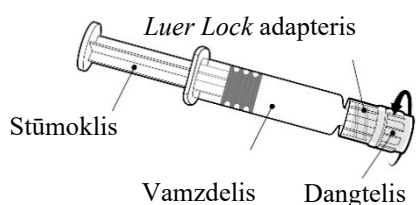
Išėmus iš šaldytuvo, Cervarix reikia sušvirkšti kaip įmanoma greičiau. Vis dėlto, laikant ne šaldytuve, savybės nepakito 3 paras laikant 8 °C – 25 °C temperatūroje arba vieną parą laikant 25 °C – 37 °C temperatūroje. Praėjus šiam laikotarpiui, nesuvartotą vakciną reikia išmesti.

Laikant švirkštą gali iškristi smulkių baltų nuosėdų, o virš jų susidaryti skaidrus bespalvis skystis. Tai nereiškia, kad vakcina sugedo.

Rengiantis suleisti vakciną prieš suplakant ir jau suplaktą švirkšte esančią vakciną reikia apžiūrėti, ar nėra pašalinių dalelių ir/ar nepakito vakcinos išvaizda. Jei pastebima pokyčių, vakciną reikia išmesti.

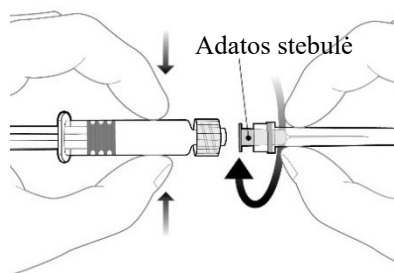
Prieš vartojant vakciną reikia gerai suplakti.

Užpildyto švirkšto, naudojimo instrukcijos



Laikykite švirkštą už vamzdelo, bet ne už stūmoklio.

Nusukite švirkšto dangtelį sukdami prieš laikrodžio rodyklę.



Norėdami pritvirtinti adatą, prijunkite stebulę prie *Luer Lock* adapterio ir pasukite ketvirtį apsisukimo pagal laikrodžio rodyklę, kol pajusite, kad ji užsifiksuos.

Netraukite švirkšto stūmoklio iš vamzdelio. Jei taip atsitiktų, vakciną neskirkite.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.