

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Cervarix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Cervarix suspenzija za injiciranje v viali  
Cervarix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku

Adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 16 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 18 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup>humani virus papiloma = HPV

<sup>2</sup>z adjuvansom AS04, ki vsebuje:

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

<sup>3</sup> adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> v celoti
--	---

<sup>4</sup>L1 protein v obliki nekužnih virusu podobnih delcev (VLPs, “*virus-like particles*”), pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNA s pomočjo bakulovirusnega ekspresijskega sistema na osnovi Hi-5 Rix4446 celic, pridobljenih iz *Trichoplusia ni*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje.  
Motna bela suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Cervarix je indicirano za preprečevanje predrakavih anogenitalnih sprememb (cervikalnih, vulvarnih, vaginalnih in analnih) ter raka materničnega vratu in raka anusa, ki so posledica okužbe z določenimi onkogenimi genotipi humanih virusov papiloma (HPV) od starosti 9 let naprej (za pomembne informacije o podatkih, ki podpirajo to indikacijo, glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Cepivo Cervarix je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Schema cepljenja je odvisna od starosti oseb.

Starost pri prvem odmerku	Cepljenje in shema
Od 9 do vključno 14 let*	Dva odmerka po 0,5 ml. Cepljenje z drugim odmerkom se opravi od 5 do 13 mesecev po prvem odmerku.
Od 15 let in dalje	Trije odmerki po 0,5 ml pri 0, 1 in 6 mesecih**

\*Če je cepljenje z drugim odmerkom opravljeno prej kot v roku 5 mesecev po prvem odmerku, je vedno potrebno opraviti tudi cepljenje s tretjim odmerkom.

\*\*Če je potrebno prilagoditi shemo cepljenja, se cepljenje z drugim odmerkom lahko opravi od 1 do 2,5 meseca po prvem odmerku in cepljenje s tretjim odmerkom od 5 do 12 mesecev po prvem odmerku.

Potrebost obnovitvenega odmerka ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

Pri osebah, ki so bile cepljene s prvim odmerkom cepiva Cervarix priporočamo, da se cepljenje zaključi s cepivom Cervarix (glejte poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija (otroci, mlajši od 9 let)*

Zaradi omejenih podatkov o varnosti in imunogenosti uporaba cepiva Cervarix pri otrocih, mlajših od 9 let, ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Cepivo Cervarix je treba injicirati intramuskularno v deltoidni predel (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

Cepiva Cervarix se pod nobenimi pogoji ne sme injicirati v žilo ali v kožo. Podatki o subkutanem injiciranju cepiva Cervarix niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

Če je treba cepivo Cervarix dati hkrati s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na dveh različnih mestih (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in nadzora, ki morata biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Cepljenje s cepivom Cervarix je treba odložiti pri osebah, ki imajo hujšo akutno bolezen s povišano telesno temperaturo. Blažja okužba, npr. prehlad, ni kontraindikacija za cepljenje.

Cepiva se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo ali v kožo. Podatki o subkutanem injiciranju cepiva Cervarix niso na voljo.

Kot druga cepiva za intramuskularno uporabo je tudi cepivo Cervarix treba uporabljati previdno pri osebah s trombocitopenijo ali katerokoli motnjo strjevanja krvi, saj se pri teh osebah po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev.

Kot velja za vsa cepiva tudi po cepljenju s tem cepivom zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah.

Cepivo Cervarix varuje le pred boleznimi, ki jih povzročata genotipa 16 in 18 HPV, in do neke mere pred boleznimi, ki jih povzročajo določeni drugi sorodni onkogeni genotipi HPV (glejte poglavje 5.1). Zato je še naprej treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe proti spolno prenosljivim boleznim.

To cepivo je namenjeno samo za profilaktično uporabo in ne vpliva na aktivne okužbe s HPV ali na razvito klinično bolezen. Ni bilo dokazano, da bi imelo terapevtski učinek. Cepivo torej ni indicirano za zdravljenje raka materničnega vratu ali cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN). Prav tako ni namenjeno za preprečevanje napredovanja drugih že prisotnih sprememb, povezanih s HPV, ali obstoječih okužb s HPV, naj gre za tip v cepivu ali ne (glejte poglavje 5.1, "Učinkovitost proti HPV-16/18 pri ženskah, ki so imele ob vključitvi v študijo dokazano okužbo s HPV-16 ali HPV-18.").

Cepljenje ni nadomestilo za redne presejalne preglede materničnega vratu. Ker nobeno cepivo ni 100 % učinkovito in ker cepivo Cervarix ne zagotavlja zaščite pred vsemi tipi HPV ali proti že obstoječim okužbam s HPV, ostajajo redni presejalni pregledi materničnega vratu ključnega pomena in jih mora ženska opravljati v skladu z lokalnimi priporočili.

Trajanje zaščite trenutno še ni povsem določeno. Časovnega okvira in potrebe po cepljenju z obnovitvenim odmerkom (obnovitvenimi odmerki) niso določili.

Razen za asimptomatske preiskovance, okužene z virusom humane imunske pomankljivosti (HIV), za katere so na voljo podatki o imunogenosti (glejte poglavje 5.1), podatkov o uporabi cepiva Cervarix pri osebah z okvaro imunskega odziva, kot so bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivnimi oblikami zdravljenja, ni na voljo. Pri teh osebah zadosten imunski odziv morda ne bo dosežen.

Podatki o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti cepljenja v primeru zamenjave cepiva Cervarix z drugimi cepivi proti HPV niso na voljo.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Osebe, ki so v zadnjih 3 mesecih pred cepljenjem s prvim odmerkom cepiva prejele imunoglobuline ali izdelke iz krvi, so bile izključene iz vseh kliničnih preskušanj.

#### Uporaba z drugimi cepivi

Cervarix se lahko uporabi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom za davico (d), tetanus (T) in oslovski kašelj [brezcelično] (pa), z ali brez inaktivirane sestavine za poliomielitis (IPV), (cepivo dTpa, dTpa-IPV) brez klinično pomembnih interferenc z odzivom protiteles proti katerikoli sestavini enega ali drugega cepiva. Zaporedna uporaba kombiniranega dTpa-IPV, ki mu je en mesec pozneje sledil Cervarix, je praviloma izzvala manjši geometrični sredini titrov anti-HPV-16 in anti-HPV-18 kot uporaba cepiva Cervarix samega. Klinični pomen tega opažanja ni znan.

Cepivo Cervarix se lahko da hkrati s cepivom proti meningokoknim seroskupinam A, C, W-135, Y vezanih na tetanusni toksoid (MenACWY-TT), kombiniranim cepivom proti hepatitisu A (inaktiviranim) in hepatitisu B (rDNA) (Twinrix) ali s cepivom proti hepatitisu B (rDNA) (Engerix B).

Med uporabo cepiva Cervarix hkrati s cepivom Twinrix ni bilo klinično pomembnih medsebojnih vplivov na odziv protiteles proti antigenoma HPV in hepatitisa A. Geometrična sredina koncentracij protiteles anti-HBs je bila med sočasno uporabo značilno manjša, toda klinični pomen tega izsledka ni znan, ker so deleži serološke zaščite ostali neokrnjeni. Delež oseb, ki so dosegle anti-HBs  $\geq 10$  mi.e./ml, je bil 98,3 % v primeru sočasnega cepljenja in 100 % v primeru cepljenja s cepivom Twinrix samim. Podobne rezultate so ugotovili, ko je bilo cepivo Cervarix uporabljeno sočasno s cepivom Engerix B: anti-HBs  $\geq 10$  mi.e./ml je doseglo 97,9 % preiskovancev, s samim cepivom Engerix B pa 100 %.

Če je treba cepivo Cervarix dati hkrati s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na dveh različnih mestih.

#### Uporaba s hormonskimi kontraceptivi

Hormonske kontraceptive je v kliničnih študijah uporabljalo približno 60 % žensk, ki so bile cepljene s cepivom Cervarix. Ni dokazov, da bi uporaba hormonskih kontraceptivov vplivala na učinkovitost cepiva Cervarix.

#### Uporaba s sistemskimi imunosupresivi

Glejte poglavje 4.4.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Posebne študije o uporabi cepiva pri nosečnicah niso bile izvedene. Podatkov o nosečnicah, zbranih iz registrov nosečnosti, epidemioloških študij in nenamernih izpostavljenosti med kliničnimi preskušnji, ni dovolj, da bi lahko sklepali, ali cepljenje s cepivom Cervarix vpliva na tveganje za neželene izide nosečnosti (vključno s spontanim splavom) ali ne.

Vendar so v času kliničnega razvojnega programa poročali o 10.476 primerih nosečnosti, vključno s 5.387 ženskami, ki so bile cepljene s cepivom Cervarix. Na splošno je bil delež nosečnic s posebnim izidom (npr. normalen otrok, nenormalen otrok s prirojenimi anomalijami, prezgodnji porod in spontani splav) podoben v obeh skupinah.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na plodnost, nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi cepiva Cervarix med nosečnostjo bolje izogniti. Nosečnicam in ženskam, ki poskušajo zanositi, je treba svetovati naj cepljenje odložijo ali prekinejo do konca nosečnosti.

#### Dojenje

Vpliva na dojene otroke, katerih matere so bile cepljene s cepivom Cervarix, v kliničnih študijah niso raziskovali.

Cepivo Cervarix se sme med dojenjem uporabljati le, če možne koristi prevladajo nad možnimi tveganji.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V klinične študije so bile vključene deklice in ženske, stare od 10 do 72 let (ob vključitvi je bilo 79,2 % žensk starih od 10 do 25 let). Cepivo Cervarix je prejelo 16.142 žensk, 13.811 žensk pa kontrolo. Pri teh osebah so ves čas trajanja študije spremljali morebiten pojav resnih neželenih dogodkov. Pri vnaprej določeni podskupini oseb (Cervarix = 8.130, kontrola = 5.786) so pojav neželenih dogodkov spremljali 30 dni po vsakem cepljenju. V dveh kliničnih študijah, v katerih so bili vključeni moški, stari od 10 do 18 let, je 2.617 moških prejelo cepivo Cervarix; sledilo je aktivno spremljanje varnosti.

Najpogostejši neželeni učinek po cepljenju je bila bolečina na mestu injiciranja, ki se je pojavila po cepljenju z 78 % vseh odmerkov cepiva. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni in kratkotrajni.

### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki bi lahko vsaj bili povezani s cepljenjem, so navedeni po pogostnosti.

Pogostnost je navedena kot:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
<b>Podatki iz kliničnih študij</b>		
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	okužba zgornjih dihal
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica
Bolezni prebavil	Pogosti	prebavni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem, drisko in bolečino v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	srbenje, izpuščaji, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mialgija
	Pogosti	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino, rdečino in oteklino; utrujenost
	Pogosti	zvišana telesna temperatura ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
	Občasni	druge reakcije na mestu injiciranja, kot so induracija in lokalna parestezija
<b>Podatki iz obdobja po pridobitvi dovoljenja za promet</b>		
Bolezni krvi in krvotvornih organov	Neznana pogostnost*	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost*	alergijske reakcije (vključno z anafilaktično in anafilaktoidno reakcijo), angioedem
Bolezni živčevja	Neznana pogostnost*	sinkopa ali vazovagalni odzivi na injekcijo, včasih s spremljajočimi tonično-kloničnimi gibi (glejte poglavje 4.4)

\* Ker so bili ti dogodki opisani spontano, njihove pogostnosti ni mogoče zanesljivo oceniti.

V kliničnih študijah je bil pri osebah s predhodno ali trenutno okužbo s HPV in osebah, negativnih za DNA onkogenih HPV ali seronegativnih za protitelesa proti HPV-16 in HPV-18, opažen podoben profil neželenih učinkov.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva, Cepiva proti virusom papiloma, oznaka ATC: J07BM02

##### Mehanizem delovanja

Cepivo Cervarix je nekužno rekombinantno cepivo z adjuvansom, pripravljeno iz visoko prečiščenih virusu podobnih delcev (VLPs; "virus-like particles") velike plaščne L1 beljakovine onkogenih genotipov 16 in 18 HPV. Ker virusu podobni delci ne vsebujejo virusne DNA, ne morejo okužiti celic, se razmnoževati ali povzročiti bolezni. Študije na živalih kažejo, da je učinkovitost L1 VLP cepiv v veliki meri posledica razvoja humoralnega imunskega odziva.

Ocenjujejo, da sta HPV-16 in HPV-18 odgovorna za približno 70 % primerov raka materničnega vratu, 90 % primerov raka anusa, 70 % primerov visokostopenjskih vulvarnih in vaginalnih intraepitelijskih neoplazij, povezanih s HPV, in 78 % primerov visokostopenjskih analnih (AIN 2/3) intraepitelijskih neoplazij, povezanih s HPV.

Drugi onkogeni tipi HPV prav tako lahko povzročijo anogenitalne oblike raka (približno 30 %). HPV 45, -31 in -33 so 3 najpogostejši tipi HPV, ki niso v cepivu, pa jih odkrijejo v ploščatoceličnem cervikalnem karcinomu (12,1 %) in adenokarcinomu (8,5 %).

Izraz "predrakave anogenitalne spremembe" v poglavju 4.1 ustreza visokostopenjski cervikalni intraepitelijski neoplaziji (CIN2/3), visokostopenjski vulvarni intraepitelijski neoplaziji (VIN2/3), visokostopenjski vaginalni intraepitelijski neoplaziji (VaIN2/3) in visokostopenjski analni intraepitelijski neoplaziji (AIN 2/3).

##### Klinične študije

###### Klinična učinkovitost pri ženskah, starih od 15 do 25 let

Učinkovitost cepiva Cervarix je bila ovrednotena v dveh nadzorovanih, dvojno slepih, randomiziranih kliničnih študijah II. in III. faze, v kateri je bilo skupaj vključenih 19.778 žensk, starih od 15 do 25 let.

V preskušanje II. faze (študija 001/007) so bile vključene le ženske, ki:

- so bile negativne pri testiranju na prisotnost DNA onkogenih genotipov HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 in 68,
- so bile seronegativne za HPV-16 in HPV-18, in
- so imele normalen citološki izvid.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila slučajna okužba s HPV-16 in/ali HPV-18. Kot dodaten opazovani dogodek učinkovitosti je bila vrednotena dvanajstmesečna persistentna okužba.

V preskušanje III. faze (študija 008) so bile vključene ženske, pri katerih presejanje za prisotnost okužbe s HPV ni bilo izvedeno, to je ne glede na citološki izvid ob izhodišču in ne glede na HPV serološki in DNA status.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil CIN2+, povezan s HPV-16 in/ali HPV-18 (HPV-16/18). V kliničnih preskušanjih sta bili cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 2 in 3

(CIN2/3) in cervikalni adenokarcinom in situ (AIS) uporabljena kot nadomestna označevalca raka materničnega vratu.

Sekundarni opazovani dogodek je vključeval 6- in 12-mesečno persistentno okužbo.

Persistentne okužbe, ki trajajo vsaj 6 mesecev, so bile dokazano relevantni nadomestni označevalec raka materničnega vratu pri ženskah, starih od 15 do 25 let.

#### Učinkovitost profilakse proti okužbi s HPV-16/18 v skupini oseb, ki še niso bile izpostavljene onkogenim genotipom HPV

V študiji 001 so učinkovitost pri cepljenih ženskah (N = 1.113) vrednotili do 27. meseca. Podskupino v študiji 001 cepljenih žensk (N = 776) so v študiji 007 spremljali še do 6,4 let (približno 77 mesecev) po cepljenju s prvim odmerkom (srednji čas spremljanja 5,9 let). V študiji 001 so poročali o petih primerih 12-mesečne persistentne okužbe s HPV-16/18 (4 primeri HPV-16; 1 primer HPV-18) v skupini, ki je prejela kontrolno učinkovino, in o enem primeru HPV-16 v skupini, ki je prejela cepivo. V študiji 007 je bila učinkovitost cepiva Cervarix proti 12-mesečni persistentni okužbi s HPV-16/18 100 % (95 % interval zaupanja: 80,5; 100). Poročali so o šestnajstih primerih persistentne okužbe s HPV-16 in petih primerih persistentne okužbe s HPV-18. Vsi primeri so se pojavili v kontrolni skupini.

V študiji HPV-023 so preiskovance iz brazilske kohorte (n = 437) študije 001/007 spremljali do povprečno 8,9 leta (standardni odklon 0,4 leta) po prvem odmerku. Ob dokončanju študije v cepljeni skupini v študiji HPV-023 ni bilo primerov okužbe ali histopatoloških sprememb, povezanih s HPV-16 ali HPV-18. V skupini s placebom so bili 4 primeri 6-mesečne persistentne okužbe in 1 primer 12-mesečne persistentne okužbe. Moč študije ni bila izračunana tako, da bi dokazala razliko med cepljeno skupino in skupino s placebom za ta opazovana dogodka.

#### Učinkovitost profilakse proti HPV-16/18 pri ženskah, ki še niso bile izpostavljene HPV-16 in/ali HPV-18

V študiji HPV-008 so bile primarne analize učinkovitosti opravljene v kohorti po protokolu (kohorta PP: vključno z ženskami, ki so prejele 3 odmerke cepiva in so bile ob mesecu 0 DNA-negativne in seronegativne ter ob mesecu 6 DNA-negativne za tip HPV, upoštevan v analizi). Ta kohorta je vključila ženske z izhodiščno normalno ali nizkostopenjsko citologijo in je izključila le ženske z visokostopenjsko citologijo (0,5 % celotne populacije). Štetje primerov za kohorto PP se je začelo na dan 1 po tretjem odmerku cepiva.

V celoti 74 % vključenih žensk še ni bilo izpostavljenih tako HPV-16 kot HPV-18 (tj. DNA-negativnih in seronegativnih ob vstopu v študijo).

Opravljene sta bili dve analizi študije HPV-008: z dogodki prožena analiza, opravljena, ko je bilo v kohorti PP zbranih vsaj 36 s HPV-16/18 povezanih primerov CIN2+, in analiza ob koncu študije.

Učinkovitost cepiva proti primarnemu opazovanemu dogodku CIN2+ ob koncu študije je prikazana v preglednici 1. V dodatni analizi so ocenili učinkovitost cepiva Cervarix proti CIN3+, povezanemu s HPV-16/18.

#### ***Preglednica 1: Učinkovitost cepiva proti visokostopenjskim spremembam na materničnem vratu, povezanimi s HPV-16/18 (kohorta PP).***

Opazovani dogodek HPV-16/18	kohorta PP <sup>(1)</sup>		
	analiza ob koncu študije <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7.338)	kontrola (N = 7.305)	% učinkovitosti (95 % IZ)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7;98,4)
CIN3 +	2	24	91,7 % (66,6;99,1)



N = število oseb, vključenih v vsako skupino

n = število primerov

<sup>(1)</sup> PP: vključuje ženske, ki so prejele 3 odmerke cepiva ter so bile ob mesecu 0 DNA-negativne in seronegativne ter ob mesecu 6 DNA-negativne za zadevni tip HPV (HPV-16 ali HPV-18)

<sup>(2)</sup> vključno s 4 primeri CIN2+ in 2 primeroma CIN3+, pri katerih so v spremembi hkrati s HPV-16 ali HPV-18 ugotovili še nek drug onkogeni tip HPV. Ti primeri so bili izključeni iz analize razporeditve tipa HPV (glejte pod preglednico).

<sup>(3)</sup> povprečno spremljanje 40 mesecev po 3. odmerku

Z dogodki prožena analiza je pokazala učinkovitost 92,9 % (96,1 % IZ: 79,9; 98,3) proti CIN2+ in 80 % (96,1 % IZ: 0,3;98,1) proti CIN3+. Poleg tega je bila dokazana statistično značilna učinkovitost cepiva proti CIN2+, povezanemu s HPV-16 in HPV-18 posamezno.

Dodatne preiskave primerov z več tipi HPV so poleg tipov, ugotovljenih v spremembi, vključevale tipe HPV, ugotovljene z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) v vsaj enem od dveh predhodnih citoloških vzorcev, da bi razlikovali tip(e) HPV, najverjetneje odgovoren/odgovorne za spremembo (razporeditev tipa HPV). Ta *post hoc* analiza je izključila primere (v cepljeni skupini in v kontrolni skupini), ki niso bili ocenjeni kot vzročno povezani z okužbo s HPV-16 ali HPV-18, nastalo med preskušanjem.

Glede na *post hoc* analizo razporeditve tipa HPV je bil v cepljeni skupini 1 primer CIN2+, v kontrolni skupini pa je bilo 92 takšnih primerov (učinkovitost 98,9 % (95 % IZ: 93,8; 100)). V analizi ob koncu študije v cepljeni skupini ni bilo primerov CIN3+, v kontrolni skupini pa je bilo 22 takšnih primerov (učinkovitost 100 % (95 % IZ: 81,8;100)).

V analizi, proženi z dogodki, je bila učinkovitost cepiva proti CIN1, povezanemu s HPV 16/18, ugotovljena v kohorti PP, 94,1 % (96,1 % IZ: 83,4;98,5). Učinkovitost cepiva proti CIN1+, povezanemu s HPV 16/18, ugotovljena v kohorti PP, je bila 91,7 % (96,1 % IZ: 82,4;96,7). V analizi ob koncu študije je bila učinkovitost proti CIN1, povezanemu s HPV 16/18, ugotovljena v kohorti PP, 92,8 % (95 % IZ: 87,1;96,4).

V analizi ob koncu študije sta bila v cepljeni skupini 2 primera, v kontrolni skupini v kohorti PP pa 7 primerov VIN2+ ali VaIN2+, povezanih s HPV-16 ali HPV-18. Moč študije ni bila zasnovana tako, da bi dokazala razliko med cepljeno skupino in kontrolno skupino za te opazovane dogodke.

Učinkovitost cepiva glede na virološka opazovana dogodka (6-mesečna in 12-mesečna persistentna okužba) v zvezi s HPV-16/18, ugotovljena v kohorti PP ob koncu študije, je prikazana v preglednici 2.

**Preglednica 2: Učinkovitost cepiva proti virološkim opazovanim dogodkom, povezanimi s HPV-16/18 (kohorta PP)**

Opazovani dogodek HPV-16/18	kohorta PP <sup>(1)</sup>		
	analiza ob koncu študije <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7.338)	kontrola (N = 7.305)	% učinkovitosti (95 % IZ)
	n/N	n/N	
6-mesečna persistentna okužba	35/7.182	588/7.137	94,3 % (92,0;96,1)
12-mesečna persistentna okužba	26/7.082	354/7.038	92,9 % (89,4;95,4)

N = število oseb, vključenih v vsako skupino  
n = število primerov  
<sup>(1)</sup> PP: vključuje ženske, ki so prejele 3 odmerke cepiva ter so bile ob mesecu 0 DNA-negativne in seronegativne ter ob mesecu 6 DNA-negativne za zadevni tip HPV (HPV-16 ali HPV-18)  
<sup>(2)</sup> povprečno spremljanje 40 mesecev po 3. odmerku

Z dogodki prožena analiza je pokazala učinkovitost 94,3 % (96,1 % IZ: 91,5; 96,3) proti 6-mesečni persistentni okužbi in 91,4 % (96,1 % IZ: 89,4; 95,4) proti 12-mesečni persistentni okužbi.

Učinkovitost proti HPV-16/18 pri ženskah z ugotovljeno okužbo s HPV-16 ali HPV-18 ob vstopu v študijo.

Ugotovili niso nobene zaščite pred boleznijo, povzročeno s tipoma HPV, za katera so bile preiskovanke ob vstopu v študijo HPV-DNA-pozitivne. Vendar pa so bile posameznice, ki so bile že pred cepljenjem okužene (HPV-DNA-pozitivne) z enim od tipov HPV v cepivu, zaščitene pred klinično boleznijo, ki jo povzroča drugi tip HPV v cepivu.

Učinkovitost proti tipoma HPV 16 in 18 pri ženskah z ali brez predhodne okužbe ali boleznimi

Celotna cepljena kohorta (TVC) je zajela vse preiskovanke, ki so prejele vsaj en odmerek cepiva, ne glede na njihovo izhodiščno stanje HPV-DNA, izhodiščno citologijo ali izhodiščno serološko stanje. Ta kohorta je vključila ženske z ali brez trenutne in/ali predhodne okužbe s HPV. Štetje primerov za TVC se je začelo na dan 1 po prvem odmerku.

Ocene učinkovitosti v TVC so nižje, ker ta kohorta vključuje ženske s predhodno obstoječimi okužbami/spremembami, za katere ni pričakovati, da bi cepivo Cervarix nanje vplivalo.

Učinkovitost cepiva proti visokostopenjskim spremembam na materničnem vratu, povezanimi s HPV-16/18, ki je bila ugotovljena v TVC ob koncu študije, je prikazana v preglednici 3.

***Preglednica 3: Učinkovitost cepiva proti visokostopenjskim spremembam na materničnem vratu, povezanimi s HPV-16/18 (TVC)***

Opazovani dogodek HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	analiza ob koncu študije <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8.694)	kontrola (N = 8.708)	% učinkovitosti (95 % IZ)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9;62,2)

N = število oseb, vključenih v vsako skupino  
n = število primerov  
<sup>(1)</sup> TVC: vključuje vse cepljene preiskovanke (ki so prejele vsaj en odmerek cepiva), ne glede na njihovo izhodiščno stanje HPV-DNA, izhodiščno citologijo ali izhodiščno serološko stanje. Ta kohorta vključuje ženske s predhodno obstoječimi okužbami/spremembami.  
<sup>(2)</sup> povprečno spremljanje 44 mesecev po 1. odmerku

Učinkovitost cepiva proti virološkima opazovanima dogodkoma (6-mesečna in 12-mesečna persistentna okužba), povezana s HPV-16/18, ugotovljena v TVC ob koncu študije, je prikazana v preglednici 4.

***Preglednica 4: Učinkovitost cepiva proti virološkim opazovanim dogodkom, povezanimi s HPV-16/18 (TVC)***

Opazovani dogodek HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	analiza ob koncu študije <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	kontrola	% učinkovitosti (95 % IZ)
	n/N	n/N	
6-mesečna persistentna okužba	504/8.863	1.227/8.870	60,9 % (56,6;64,8)
12-mesečna persistentna okužba	335/8.648	767/8.671	57,5 % (51,7;62,8)

N = število oseb, vključenih v vsako skupino

n = število primerov

(1) TVC: vključuje vse cepljene preiskovanke (ki so prejele vsaj en odmerek cepiva), ne glede na njihovo izhodiščno stanje HPV-DNA, izhodiščno citologijo ali izhodiščno serološko stanje.

(2) povprečno spremljanje 44 mesecev po 1. odmerku

### Celotni vpliv cepiva na cervikalno breme bolezni HPV

V študiji HPV-008 so incidenco visokostopenjskih sprememb materničnega vratu primerjali med skupino s placebom in cepljeno skupino ne glede na tip HPV DNA v spremembi. V kohortah TVC in naivni TVC so ob koncu študije učinkovitost cepiva dokazali proti visokostopenjskim spremembam materničnega vratu (preglednica 5).

Naivna TVC je podskupina TVC, ki vključuje ženske, ki so imele normalno citologijo, so bile HPV-DNA-negativne za 14 onkogenih tipov HPV in seronegativne za HPV-16 in HPV-18 ob izhodišču.

#### ***Preglednica 5: Učinkovitost cepiva proti visokostopenjskim spremembam materničnega vratu, ne glede na tip HPV DNA v spremembi***

	analiza ob koncu študije <sup>(3)</sup>				% učinkovitosti (95 % IZ)
	Cervarix		kontrola		
	N	Primeri	N	Primeri	
<b>CIN2+</b>					
Naivna TVC <sup>(1)</sup>	5.466	61	5.452	172	64,9 % (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8.694	287	8.708	428	33,1 % (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
Naivna TVC <sup>(1)</sup>	5.466	3	5.452	44	93,2 % (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8.694	86	8.708	158	45,6 % (28,8;58,7)

N = število oseb, vključenih v vsako skupino  
(1) Naivna TVC: vključuje vse cepljene preiskovanke (ki so dobile vsaj en odmerek cepiva), ki so imele normalno citologijo, so bile HPV-DNA-negativne za 14 onkogenih tipov HPV in seronegativne za HPV-16 in HPV-18 ob izhodišču.  
(2) TVC: vključuje vse cepljene preiskovanke (ki so dobile vsaj en odmerek cepiva), ne glede na njihovo izhodiščno stanje HPV-DNA, izhodiščno citologijo ali izhodiščno serološko stanje.  
(3) povprečno spremljanje 44 mesecev po 1. odmerku

Analiza ob koncu študije je pokazala, da je cepivo Cervarix zmanjšalo definitivne terapevtske postopke na materničnem vratu (vključno z elektrokirurško ekscizijo z zanko [LEEP], konizacijo s hladnim rezom in laserske postopke) za 70,2 % (95 % IZ: 57,8;79,3) v naivni TVC in za 33,2 % (95 % IZ: 20,8; 43,7) v TVC.

### Učinkovitost navzkrižne zaščite

Učinkovitost navzkrižne zaščite cepiva Cervarix proti histopatološkim in virološkim opazovanim dogodkom (persistentna okužba) so ocenili v študiji HPV-008 za 12 onkogenih tipov HPV, ki niso v cepivu. Moč študije ni bila izračunana za oceno učinkovitosti proti bolezni, povzročeni s posameznim tipom HPV. Analizo glede primarnega opazovanega dogodka so motile multiple sookužbe v spremembah CIN2+. V nasprotju s histopatološkimi opazovanimi dogodki virološke opazovane dogodke manj motijo multiple okužbe.

HPV-31, 33 in 45 so pokazali dosledno navzkrižno zaščito pri naslednjih opazovanih dogodkih: 6-mesečna persistentna okužba in CIN2+ v vseh študijskih kohortah.

Učinkovitost cepiva ob koncu študije proti 6-mesečni persistentni okužbi in CIN2+, povezani s posameznimi onkogenimi tipi HPV, ki jih ni v cepivu, je prikazana v preglednici 6 (kohorta PP).

**Preglednica 6: Učinkovitost cepiva proti onkogenim tipom HPV, ki jih ni v cepivu**

PP <sup>(1)</sup>						
Tip HPV	6-mesečna persistentna okužba			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% učinkovitosti (95 % IZ)	Cervarix	Kontrola	% učinkovitosti (95 % IZ)
	n	n		n	n	
<b>S HPV-16 povezani tipi (vrsta A9)</b>						
HPV-31	58	247	76,8 % (69,0; 82,9)	5	40	87,5 % (68,3; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8 % (24,6;59,9)	13	41	68,3 % (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8 % (< 0,0; 17,2)	3	8	62,5 % (< 0,0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3 % (< 0,0; 21,0)	24	33	27,6 % (< 0,0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3 % (< 0,0; 7,7)	15	21	28,5 % (< 0,0; 65,7)
<b>S HPV-18 povezani tipi (vrsta A7)</b>						
HPV-39	175	184	4,8 % (< 0,0; 23,1)	4	16	74,9 % (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6 % (58,1;83,9)	2	11	81,9 % (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5 % (< 0,0; 23,8)	1	5	80,0 % (< 0,0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6 % (< 0,0; 21,9)	11	15	26,8 % (< 0,0; 69,6)
<b>Drugi tipi</b>						
HPV-51	349	416	16,6 % (3,6; 27,9)	21	46	54,4 % (22,0; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3 % (< 0,0; 13,1)	7	13	46,1 % (< 0,0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3 % (< 0,0; 19,6)	7	16	56,4 % (< 0,0; 84,8)
n = število primerov						
<sup>(1)</sup> PP: vključuje ženske, ki so dobile 3 odmerke cepiva ter so bile ob mesecih 0 in 6 DNA-negativne za zadevni tip HPV.						
Izračunane so bile meje intervala zaupanja okrog učinkovitosti cepiva. Če interval vključuje vrednost nič, tj. če je spodnja meja intervala zaupanja < 0, učinkovitost ne velja za statistično značilno.						
Učinkovitost proti CIN3 je bila ugotovljena le za HPV-31; zaščita proti AIS ali kateremu drugemu HPV tipu ni bila dokazana.						

#### Klinična učinkovitost pri ženskah, starih 26 let in več

Učinkovitost cepiva Cervarix so ocenili v dvojno slepi, randomizirani klinični študiji III. faze (HPV-015), ki je zajela skupno 5.778 žensk, starih od 26 do 72 let (mediana: 37,0 let). Študija je potekala v Severni Ameriki, Latinski Ameriki, azijsko-pacifiški regiji in Evropi. Končna analiza je bila narejena ob dokončanju študije, 7 let po prvem cepljenju.

Primarni opazovani dogodek je bil kombinacija virološkega in histopatološkega opazovanega dogodka: 6-mesečna persistentna okužba in/ali CIN1+, povezana s HPV-16/18. Primarne analize učinkovitosti so naredili v kohorti PP glede učinkovitosti in v TVC, ki je vključevala podskupino z do 15 % preiskovank z anamnezo okužbe ali bolezni, povezane s HPV (opredeljeno kot dva ali več zaporednih nenormalnih brisov, nenormalno kolposkopijo, biopsijo ali zdravljenje materničnega vratu)

po nenormalnem brisu ali izvidu kolposkopije). Vključitev te podskupine je omogočila oceno učinkovitosti profilakse v populaciji, za katero se smatra, da odraža realno svetovno situacijo; odrasle ženske so starostna skupina, predvidena za pregled materničnega vratu.

Učinkovitost cepiva ob dokončanju študije povzema naslednja preglednica.

Ni bilo ugotovljeno, ali je preprečevanje persistentnih okužb, ki trajajo vsaj 6 mesecev, ustrezen nadomestni označevalec preprečevanja raka materničnega vratu pri ženskah, starih 26 let in več.

**Preglednica 7: Učinkovitost cepiva ob koncu študije HPV-015**

Opazovani dogodek	PP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrola	% učinkovitosti (96,2 % IZ)	Cervarix	Kontrola	% učinkovitosti (96,2 % IZ)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6-mesečna p.o. in/ali 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)
6-mesečna p.o.	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)
6-mesečna p.o. samo pri preiskovankah, ki so bile seropozitivne ob izhodišču	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Učinkovitost navzkrižne zaščite</b>						
HPV-31 6-mesečna p.o.	10/2.073	29/2.090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29 % (<0,0; 52,5)
HPV-45 6-mesečna p.o.	9/2.106	30/2.088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1 % (32,7; 84,1)
<p>N = število preiskovank v posamezni skupini  n = število preiskovank, ki so navedle vsaj en dogodek, v posamezni skupini  6-mesečna p.o. = 6-mesečna persistentna okužba  IZ = interval zaupanja  ASC-US = atipične celice nedoločenega pomena (<i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) (nenormalen citološki izvid)  <sup>(1)</sup> 3 odmerki cepiva, DNA-negativnost in seronegativnost v mesecu 0 (če ni določeno drugače) ter DNA-negativnost v mesecu 6 za relevantni tip HPV (HPV-16 in/ali HPV-18)  <sup>(2)</sup> Vsaj en odmerek cepiva, ne glede na HPV DNA in serološko stanje (če ni določeno drugače) v mesecu 0.  Vključuje 15 % preiskovank z anamnezo bolezni/okužbe s HPV.</p>						

Učinkovitost proti  $\geq$  ASC-US (nenormalen citološki izvid) povezanimi z onkogeni, ki niso v cepivu, je bila 37,2 % (96,2 % IZ [21,3; 50,1]) (v kohorti PP).

Učinkovitost proti CIN1+ ne glede na tip HPV, zaznanega v leziji, je bila 22,9 % (96,2 % IZ [4,8; 37,7]) (v TVC).

Ugotovili niso nobene zaščite pred boleznijo, ki jo povzroča HPV pri osebah, starih 25 let in več, ki so bile DNA pozitivne in/ali z nenormalnim citološkim izvidom ob vstopu v študijo.

## Imunogenost

### Imunski odziv na cepivo Cervarix po primarnem cepljenju

Minimalna vrednost protiteles, ki je povezana z zaščito pred CIN stopnje 2 ali 3 ali pred persistentno okužbo v povezavi z genotipi, ki jih vsebuje cepivo, za cepiva proti HPV ni bila ugotovljena.

Protitelesni odziv proti HPV-16 in HPV-18 je bil ovrednoten z uporabo genotipsko specifičnih direktnih ELISA testov (različica 2, metodologija MedImmune, spremenjena s strani GSK), za katere je bila dokazana soodvisnost s testom nevtralizacije psevdoviriona (PBNA – pseudovirion-based neutralisation assay).

Imunogenost treh odmerkov cepiva Cervarix je bila ovrednotena pri 5.465 osebah ženskega spola, starih od 9 do 55 let, in več kot 800 osebah moškega spola, starih od 10 do 18 let.

V kliničnih preskušanjih se je en mesec po prejemu tretjega odmerka serokonverzija na oba genotipa 16 in 18 HPV pojavila pri več kot 99 % oseb, ki so bile v začetku seronegativne. S cepivom povzročeni geometrijski srednji titri IgG so bili znatno večji od titrov pri predhodno okuženih ženskah, pri katerih je okužba s HPV izzvenela (naravna okužba). Po cepljenju so bili pri osebah, ki so bile v začetku seropozitivne, in osebah, ki so bile v začetku seronegativne, doseženi enaki titri.

### Trajnost imunskega odziva na cepivo Cervarix

Študija 001/007, v katero so bile vključene ženske, ki so bile v času cepljenja stare od 15 do 25 let, je vrednotila imunski odziv proti HPV-16 in HPV-18 do 76 mesecev po cepljenju s prvim odmerkom cepiva. V študiji 023 (podskupina študije 001/007) so imunski odziv ocenjevali do 113 mesecev. 92 preiskovancev v cepljeni skupini je imelo podatke o imunogenosti za obdobje [M107-M113] po prvem odmerku cepiva in mediano spremljanje 8,9 let. Od teh preiskovancev jih je 100 % (95 % IZ: 96,1, 100) ostalo seropozitivnih za HPV-16 in HPV-18, določena s preizkusom ELISA. S cepivom povzročeni geometrijski srednji titri IgG proti obema, HPV-16 in HPV-18, ki so dosegli vrh v 7. mesecu in se nato manjšali ter od 18. meseca do obdobja [M107-M113] dosegli konstantno raven ELISA geometrijskih srednjih titrov obeh HPV-16 in HPV-18, so še vedno najmanj 10-krat višji od ELISA geometrijskega srednjega titra pri ženskah, pri katerih je naravna okužba s HPV izzvenela.

V študiji 008 je bila imunogenost do 48. meseca podobna odzivu, opaženem v študiji 001. Podoben kinetični profil so opažali z nevtralizirajočimi protitelesi.

V drugem kliničnem preskušanju (študija 014), izvedenem pri ženskah, starih od 15 do 55 let, se je po cepljenju s tretjim odmerkom cepiva (v 7. mesecu) serokonverzija na oba genotipa HPV, 16 in 18, pojavila pri vseh osebah, vendar pa so bili pri ženskah, starejših od 25 let, geometrijski srednji titri nižji. 470 preiskovank (142 preiskovank, starih 15-25 let, 172 preiskovank, starih 26-45 let, in 156 preiskovank, starih 46-55 let), ki so zaključile študijo HPV-014 in so bile cepljene po shemi s 3 odmerki, so spremljali 10 let v podaljšani študiji HPV-060. 10 let po cepljenju s prvim odmerkom je bilo 100 % preiskovank iz starostne skupine 15-25 let, 99,2 % iz starostne skupine 26-45 let in 96,3 % iz starostne skupine 46-55 let še vedno seropozitivnih za genotip HPV-16. Za genotip HPV-18 je bilo seropozitivnih 99,2 % preiskovank iz starostne skupine 15-25 let, 93,7 % iz starostne skupine 26-45 let in 83,8 % iz starostne skupine 46-55 let. V vseh starostnih skupinah so geometrijski srednji titri ostali vsaj 5- do 32-krat za HPV-16 in 3- do 14-krat za HPV-18 nad ravnjo, ki je bila izzvana pri ženskah, pri katerih je naravna okužba izzvenela za oba antigena.

### Dokazi o anamnestičnem odzivu (imunski spomin)

V študiji 024 (podštudiji študije 001/007) je bil provokacijski odmerek cepiva Cervarix uporabljen pri 65 osebah povprečno 6,8 let po prvem odmerku cepiva. En teden in en mesec po provokacijskem odmerku so opažali anamnestični imunski odziv na HPV-16 in HPV-18 (s preizkusom ELISA).

Geometrijski srednji titer po provokacijskem odmerku je presegel odziv, ugotovljen en mesec po primarnem cepljenju s tremi odmerki.

#### Primerjava učinkovitosti cepiva Cervarix pri mlajših odraslih ženskah in mladostnicah

V kumulativni analizi (HPV-029, -30 in -48) se je po tretjem odmerku (7. mesec) pri 9-letnih deklicah serokonverzija za HPV tipa 16 pojavila pri 99,7 % deklic in za HPV tipa 18 pri 100 % deklic; geometrijski srednji titri so bili vsaj 1,4-krat višji kot pri deklicah v starosti od 10 do 14 let in vsaj 2,4-krat višji kot pri ženskah v starosti od 15 do 25 let.

V dveh kliničnih preskušanjih (HPV-012 in -013), izvedenih pri deklicah, starih od 10 do 14 let, je po cepljenju s tretjim odmerkom (7. mesec) pri vseh osebah prišlo do serokonverzije na oba genotipa 16 in 18 HPV. Geometrijski srednji titri so bili vsaj 2-krat večji kot pri ženskah, starih od 15 do 25 let.

V kliničnih študijah (HPV-070 in HPV-048), izvedenih pri deklicah, starih od 9 do 14 let, ki so bile cepljene po shemi z dvema odmerkoma (0 in 6 mesecev ali 0 in 12 mesecev) in mladih ženskah starih od 15 do 25 let, ki so prejele Cervarix skladno s standardno shemo 0, 1 in 6 mesecev, se je 1 mesec po drugem odmerku pojavila serokonverzija za HPV tipa 16 in 18 pri vseh osebah. Imunski odziv po dveh odmerkih pri deklicah, starih od 9 do 14 let, ni bil nič slabši od odziva po treh odmerkih pri mladih ženskah, starih od 15 do 25 let.

Na osnovi teh podatkov o imunogenosti, lahko sklepamo o učinkovitosti cepiva Cervarix pri osebah, starih od 9 do 14 let.

#### Trajanje imunskega odziva pri ženskah, starih 26 let in več

V študiji III. faze (HPV-015) pri ženskah, starih 26 let in več, se je serokonverzija pojavila pri vseh osebah en mesec po tretjem odmerku. Med ženskami, ki so bile ob vstopu v študijo seronegativne, so po 84 mesecih (tj. 78 mesecev po koncu celotnega cepljenja) ugotovili še prisotno seropozitivnost za protitelesa anti-HPV-16 pri 99,3 % in za anti-HPV-18 pri 95,9 %. Vse ob vstopu seropozitivne ženske so ostale seropozitivne za protitelesa anti-HPV-16 in anti-HPV-18. Titri protiteles so dosegli vrh 7. mesec, nato so se postopoma zniževali do 18. meseca in so se stabilizirali ter dosegli plato do 84. meseca.

#### Imunogenost pri moških, starih od 10 do 18 let

Imunogenost pri moških so ocenili v dveh kliničnih preskušanjih: HPV-011 (N = 173) in HPV-040 (N = 556). Podatki so pokazali, da je imunogenost pri moških podobna kot pri ženskah. V študiji HPV-011 se je pri vseh preiskovancih pojavila serokonverzija za HPV-16 in 18, geometrična sredina titrov pa ni bila nižja od opažene pri ženskah, starih od 15 do 25 let, v študiji HPV-012.

#### Premostitev klinične učinkovitosti proti analnim spremembam in rakom

Študij učinkovitosti proti predrakavim analnim spremembam s cepivom Cervarix niso izvedli. Toda študije, izvedene pri dekletih v starosti od 9 do 14 let (študija HPV-071) in ženskah v starosti od 18 do 45 let (študija HPV-010), so dosledno pokazale večji imunski odziv na cepivo Cervarix kot na primerjalno cepivo, za katero so podatki o učinkovitosti proti analnim predrakavim spremembam trdni in so pokazali zaščito.

#### Imunogenost pri ženskah, okuženih s HIV

Varnost in imunogenost cepiva Cervarix so ocenili v dveh kliničnih študijah:

1. V študiji HPV-020, ki so jo izvedli v Južni Afriki, je cepivo Cervarix prejelo 22 s HIV neokuženih preiskovank in 42 s HIV okuženih preiskovank (klinični stadij 1 po Svetovni zdravstveni organizaciji; kohorta po protokolu za imunogenost).
2. Študija HPV-019 je bila primerjalna študija cepiva Cervarix in štirivalentnega cepiva proti HPV, ki so jo v Braziliji, Estoniji, Indiji in na Tajskem izvedli pri 289 (kohorta PP = 157) s

HIV neokuženih preiskovankah in pri 257 (kohorta PP = 166) s HIV okuženih preiskovankah, starih od 15 do 25 let.

Ob vstopu v obe študiji so morale biti s HIV okužene preiskovanke asimptomatske, ne glede na njihov predhodni klinični stadij; morale so imeti nezaznavno virusno breme (tj. virusno breme < 400 kopij/ml) vsaj šest mesecev, če so prejemale protiretrovirusno zdravljenje (ART) (HPV-020) ali visokoaktivno protiretrovirusno zdravljenje (HAART) vsaj eno leto (HPV-019); niso smele imeti diagnosticirane aktivne tuberkuloze (TB) ali prejemati zdravljenja za TB; in so morale imeti – samo v študiji HPV-019 – število celic CD4 > 350 celic/mm<sup>3</sup>.

V obeh študijah je bila, v kohorti PP, serokonverzija v 7. mesecu, pri s HIV okuženih preiskovankah, ki so prejemale cepivo Cervarix, 100 % za oba antigena. V študiji HPV-019 je bila seropozitivnost 24. mesec po cepljenju s cepivom Cervarix 100 % za protitelesa proti HPV-16 in > 96 % za protitelesa proti HPV-18; geometrična sredina koncentracij (GMC – *geometric mean concentration*) je bila 12-krat večja kot odziv na naravno okužbo s HPV.

V obeh študijah je bila geometrična sredina koncentracij protiteles pri preiskovankah, okuženih s HIV, nižja kot pri preiskovankah, neokuženih s HIV (neprekrivajoča se 95-odstotna intervala zaupanja). V študiji HPV-019 so pri preiskovankah, okuženih s HIV, v 7. mesecu dokazali superiorna imunska odziva (razmerje geometrične sredine titrov (GMT) nevtralizirajočih protiteles) proti antigenoma HPV-16 in HPV-18 s cepivom Cervarix v primerjavi s štirivalentnim cepivom proti HPV. Klinični pomen opažanj ni znan. Kliničnih podatkov o učinkovitosti glede zaščite pred persistentno okužbo ali predrakavimi spremembami pri ženskah, okuženih s HIV, ni.

Opažena reaktogenost in varnostne značilnosti cepiva Cervarix pri ženskah, okuženih s HIV, so se skladale z znanimi varnostnimi značilnostmi pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.8).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, lokalnega prenašanja, plodnosti, toksičnosti za zarodek/plod in postnatalne toksičnosti (do konca obdobja laktacije) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Serološki podatki kažejo, da se anti-HPV-16 in anti-HPV-18 protitelesa pri doječih podganah izločajo z mlekom. Ni znano, če se s cepivom povzročena protitelesa izločajo z mlekom pri ženski.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid (NaCl)  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)  
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let



Cepivo Cervarix je potrebno uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Vendar je bila stabilnost dokazana, tudi če je bilo shranjeno zunaj hladilnika, in sicer do 3 dni pri temperaturi od 8 °C do 25 °C ali do 1 dan pri temperaturi od 25 °C do 37 °C. Če se cepiva ne uporabi do konca tega obdobja, ga je treba zavreči.

#### Večodmerna viala

Cepivo je priporočljivo uporabiti takoj po prvem odprtju. Če ni uporabljeno takoj, ga je treba shraniti v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Če ni uporabljeno v 6 urah, ga morate zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### Večodmerna viala

Za podatke o shranjevanju po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

#### Napolnjena injekcijska brizga

0,5 ml suspenzije v napoljnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (butilna guma) z injekcijskimi iglami ali brez.

Pakiranja po 1 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg z injekcijskimi iglami ali brez.

#### Viala

0,5 ml suspenzije v viali (steklo tipa I) za en odmerek z zamaškom (butilna guma).

Pakiranje po 1, 10 in 100 vial.

#### Večodmerna viala

1 ml suspenzije v viali (steklo tipa I) za 2 odmerka z zamaškom (iz butilne gume).

Pakiranja po 1, 10 in 100 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Napolnjena injekcijska brizga

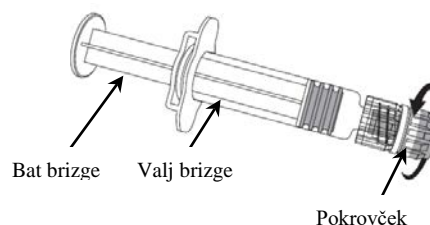
Med shranjevanjem napolnjene injekcijske brizge se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja.

Pred cepljenjem morate vsebino napolnjene injekcijske brizge, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavržite.

Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

#### Navodila za injiciranje cepiva v napoljnjeni injekcijski brizgi

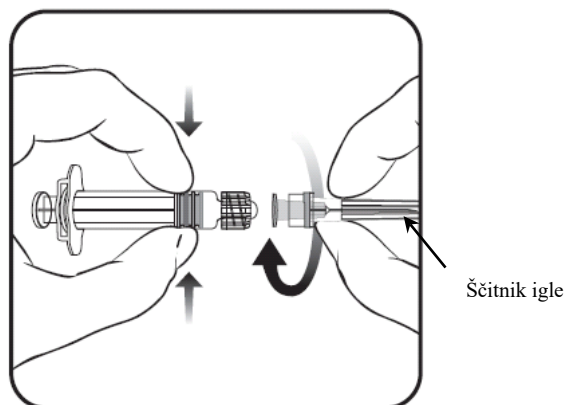
1. Z eno roko držite **valj** brizge (ne bata brizge) in odvijte pokrovček brizge, tako da ga zasučete v smeri, nasprotni urnemu kazalcu.



2. Iglo namestite na brizgo tako, da iglo zasučete v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler se ne zaskoči.

3. Odstranite ščitnik igle. Včasih je odstranjevanje ščitnika nekoliko težje.

4. Injicirajte cepivo.



#### Viala

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja.

Pred cepljenjem morate vsebino vial, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavržite.

Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

#### Večodmerna viala

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja.

Pred cepljenjem morate vsebino vial, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavržite.

Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

Pri uporabi večodmerne vial je treba vsak 0,5 ml odmerek izvleči s sterilno iglo in brizgo; upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da ne pride do onesnaženja vsebine.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

#### Napolnjena injekcijska brizga

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

Viala

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

Večodmerna viala

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. september 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 17. september 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**  
**ENOODMERNI VIALA, PAKIRANJA PO 1, 10, 100**

**1. IME ZDRAVILA**

Cervarix suspenzija za injiciranje v viali  
Adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein genotipa 16 HPV <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
L1 protein genotipa 18 HPV <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
<sup>1</sup> z adjuvansom AS04, ki vsebuje: 3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramov
<sup>2</sup> adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> v celoti

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Suspenzija za injiciranje  
1 viala  
1 odmerek (0,5 ml)

10 vial  
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

100 vial  
100 x 1 odmerek (0,5 ml)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intramuskularna uporaba.  
Pred uporabo pretresite.



**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/419/001 – pakiranje po 1

EU/1/07/419/002 – pakiranje po 10

EU/1/07/419/003 – pakiranje po 100

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

LOT:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**  
**VEČODMERNNA VIALA, PAKIRANJA PO 1, 10, 100**

**1. IME ZDRAVILA**

Cervarix suspenzija za injiciranje, večodmerni vsebnik  
Adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein genotipa 16 HPV <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
L1 protein genotipa 18 HPV <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
<sup>1</sup> z adjuvansom AS04, ki vsebuje: 3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramov
<sup>2</sup> adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> v celoti

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Suspenzija za injiciranje  
1 večodmerna viala  
2 odmerka (1 ml)

10 večodmernih vial  
10 x 2 odmerka (1 ml)

100 večodmernih vial  
100 x 2 odmerka (1 ml)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intramuskularna uporaba.  
Pred uporabo pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Cepivo uporabite takoj po prvem odprtju ali v šestih urah, če je shranjeno v hladilniku.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/419/010 – pakiranje po 1

EU/1/07/419/011 – pakiranje po 10

EU/1/07/419/012 – pakiranje po 100

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

LOT:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**  
**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA Z INJEKCIJSKO IGLO ALI BREZ, PAKIRANJA**  
**PO 1, 10**

**1. IME ZDRAVILA**

Cervarix suspenzija za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi  
Adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein genotipa 16 HPV <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
L1 protein genotipa 18 HPV <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup> z adjuvansom AS04, ki vsebuje:  
3-*O*-desacil-4'-monofosforil lipid A (MPL)<sup>2</sup> 50 mikrogramov

<sup>2</sup> adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> v celoti

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Suspenzija za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi  
1 napolnjena injekcijska brizga  
1 odmerek (0,5 ml)

10 napolnjenih injekcijskih brizg  
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla  
1 odmerek (0,5 ml)

10 napolnjenih injekcijskih brizg + 10 injekcijskih igel  
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

1 napolnjena injekcijska brizga + 2 injekcijski igli  
1 odmerek (0,5 ml)

10 napolnjenih injekcijskih brizg + 20 injekcijskih igel  
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intramuskularna uporaba.  
Pred uporabo pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/419/008 – pakiranje po 1 brez injekcijske igle  
EU/1/07/419/009 – pakiranje po 10 brez injekcijskih igel  
EU/1/07/419/004 – pakiranje po 1 z 1 injekcijsko iglo  
EU/1/07/419/006 – pakiranje po 10 z 10 injekcijskimi iglami  
EU/1/07/419/005 – pakiranje po 1 z 2 injekcijskima iglami  
EU/1/07/419/007 – pakiranje po 10 z 20 injekcijskimi iglami

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

LOT:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

## **15. NAVODILA ZA UPORABO**

## **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

## **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

## **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA NA ENOODMERNI VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cervarix  
suspenzija za injiciranje

i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 odmerek (0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cervarix  
suspenzija za injiciranje

i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2 odmerka (1 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cervarix  
suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 odmerek (0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### Cervarix suspenzija za injiciranje v viali

adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

#### **Pred začetkom cepljenja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4.).

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo Cervarix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Cervarix
3. Kako uporabljati cepivo Cervarix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Cervarix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je cepivo Cervarix in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Cervarix je namenjeno za zaščito pred boleznimi, ki so posledica okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV), od 9. leta naprej.

Te bolezni so:

- rak materničnega vratu (rak spodnjega dela maternice ali uterusa) in rak zadnjika,
- predrakave cervikalne, vulvarne, vaginalne in analne spremembe (spremembe v celicahspolovila ali zadnjika, iz katerih se lahko razvije rak).

Tipa humanega virusa papiloma (HPV), vsebovana v cepivu (HPV tipa 16 in 18), sta odgovorna za približno 70 % vseh primerov raka materničnega vratu, 90 % primerov raka zadnjika, 70 % primerov s HPV povezanih predrakavih sprememb vulve in nožnice ter 78 % primerov s HPV povezanih predrakavih sprememb zadnjika. Raka materničnega vratu ali raka zadnjika lahko povzročijo tudi drugi tipi HPV. Cepivo Cervarix ne varuje pred vsemi tipi HPV.

Po cepljenju posameznice ali posameznika s cepivom Cervarix imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa proti genotipoma 16 in 18 HPV.

Cepivo Cervarix ni kužno in ne more povzročiti s HPV povezanih bolezni.

Cepiva Cervarix se ne sme uporabljati za zdravljenje s HPV povezanih bolezni, ki so v času cepljenja že prisotne.

Cepivo Cervarix je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Cervarix**

**Cepiva Cervarix ne smete prejeti:**

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo srbeč kožni izpuščaj, težave z dihanjem in otekanje obraza ali jezika.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Predno prejmete cepivo Cervarix, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, če imate:

- težave s krvavitvami ali hitrim pojavom modric,
- katerokoli bolezen, ki zmanjšuje odpornost proti okužbam, npr. okužbo z virusom HIV,
- če imate hudo okužbo z visoko telesno temperaturo. V tem primeru bo cepljenje morda treba odložiti do ozdravitve. Blažje okužbe, kot je prehlad, ne bi smele biti težava, vendar se pred cepljenjem vseeno posvetujte z zdravnikom.

Omedlevica se lahko pojavi (predvsem pri mladostnikih) po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste vi ali vaš otrok omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Kot druga cepiva tudi cepivo Cervarix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Če je okužba z genotipoma 16 ali 18 humanih virusov papiloma v času cepljenja že prisotna, cepivo Cervarix ne more ščititi pred boleznimi, ki so posledica okužbe z genotipoma 16 ali 18 HPV.

Cepljenje sicer lahko zaščiti pred rakom materničnega vratu, vendar pa ne more nadomestiti rednih presejalnih pregledov za preprečevanje raka materničnega vratu. Kljub cepljenju morate še naprej upoštevati navodila svojega zdravnika o preiskavah brisa materničnega vratu (test Pap - presejalni test za odkrivanje sprememb v celicah materničnega vratu, ki so posledica okužbe s HPV) in drugih preventivnih ter zaščitnih ukrepov.

Cepivo Cervarix ne ščiti pred vsemi genotipi humanih virusov papiloma, zato morate še vedno skrbeti za ustrezne previdnostne ukrepe za preprečitev okužbe s HPV in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Cepivo Cervarix ne ščiti pred boleznimi, ki jih ne povzročajo humani virusi papiloma.

### **Druga zdravila in cepivo Cervarix**

Cervarix se lahko da skupaj s kombiniranim obnovitvenim cepivom za davico (d), tetanus (T) in oslovski kašelj [brezcelično] (pa), z ali brez inaktivirane sestavine za poliomielit (IPV), (cepivo dTpa, dTpa-IPV), skupaj s kombiniranim cepivom proti hepatitisu A in hepatitisu B (Twinrix), ali s cepivom proti hepatitisu B (Engerix B) ali s cepivom proti meningokoknim seroskupinam A, C, W-135, Y vezanih na tetanusni toksoid (MenACWY-TT) ob isti priložnosti, vendar na drugem mestu injiciranja (na drugem delu telesa, npr. na drugi roki).

V primeru uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem, učinek cepiva Cervarix morda ne bo optimalen.

V kliničnih preskušanjih peroralni kontraceptivi (kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, pridobljene s cepivom Cervarix.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, če zanosite, preden prejmete vse odmerke cepiva Cervarix, ali če načrtujete nosečnost, je priporočljivo, da se cepljenje s preostalimi odmerki cepiva odloži na čas po koncu nosečnosti ali prekine do konca nosečnosti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, predno prejmete to cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi cepivo Cervarix vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Vendar ne vozite ali upravljajte strojev, če se ne počutite dobro.

### **Cepivo Cervarix vsebuje natrijev klorid**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Cervarix**

### **Kako se daje to cepivo**

Cepivo Cervarix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki injekcije v mišico nadlakti.

### **Koliko cepiva se uporabi**

Cepivo Cervarix je namenjeno cepljenju oseb, starih 9 let ali več.

Skupno število odmerkov, ki jih boste prejeli, je odvisno od vaše starosti, ko boste prejeli prvi odmerek.

#### Če ste stari med 9 in 14 let

Prejeli boste 2 odmerka:

Prvi odmerek: na izbrani dan

Drugi odmerek: prejeli ga boste od 5 do 13 mesecev po prvem odmerku

#### Če ste stari 15 let ali več

Prejeli boste 3 odmerke:

Prvi odmerek: na izbrani dan

Drugi odmerek: 1 mesec po prvem odmerku

Tretji odmerek: 6 mesecev po prvem odmerku

Shema cepljenja se po potrebi lahko tudi prilagodi. Za več podatkov se posvetujte s svojim zdravnikom.

Po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Cervarix priporočamo, da se cepljenje zaključi s cepivom Cervarix (in ne z drugim cepivom proti HPV).

Uporaba cepiva Cervarix ni priporočljiva pri osebah, mlajših od 9 let.

Cepiva se ne sme nikoli injicirati v žilo.

### **Če ste izpustili odmerek**

Pomembno je, da natančno upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre o cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva. Če ste na cepljenje s predvidenim odmerkom cepiva pozabili, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če niste prejeli vseh predvidenih odmerkov cepiva (dva ali tri odmerke, odvisno od vaše starosti v času cepljenja), sta odziv na cepljenje in zaščita lahko slabša.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušnji cepiva Cervarix.

- ◆ Zelo pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva):
  - bolečina ali neugodje na mestu injiciranja,
  - rdečina ali oteklina na mestu injiciranja,
  - glavobol,
  - bolečine v mišicah in občutljivost ali slabotnost mišic (ki niso posledica telesne aktivnosti),
  - utrujenost.
  
- ◆ Pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 10, vendar več kot 1 od 100 odmerkov cepiva):
  - prebavni simptomi, vključno s siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko in bolečinami v trebuhu,
  - srbenje, rdeč kožni izpuščaj, koprivnica (urtikarija),
  - bolečine v sklepih,
  - zvišana telesna temperatura ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
  
- ◆ Občasni (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 100, vendar več kot 1 od 1.000 odmerkov cepiva):
  - okužba zgornjih dihal (okužba nosu, žrela in sapnika),
  - omotica,
  - druge reakcije na mestu injiciranja, kot so zatrdlina, zbadanje ali odrevenelost.

Med neželenimi učinki, opisanimi med obdobjem, ko je cepivo Cervarix na trgu, so:

- alergijske reakcije. Prepoznati jih je mogoče po:
  - srbečem izpuščaju na rokah in stopalih,
  - oteklosti oči in obraza,
  - težkem dihanju ali požiranju,
  - nenadnem padcu krvnega tlaka in izgubi zavesti.Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi katerikoli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.
- povečane bezgavke na vratu, pod pazduho ali v dimljah,
- omedlevica, ki jo včasih spremlja tresenje ali togost.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Cervarix**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.



Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Cervarix

- Učinkovine so:

L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 16 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 18 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup>humani virus papiloma = HPV

<sup>2</sup>z adjuvansom AS04, ki vsebuje:

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

<sup>3</sup>adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> v celoti

<sup>4</sup>L1 protein v obliki nekužnih virusu podobnih delcev (VLPs, "virus-like particles"), pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNA s pomočjo bakulovirusnega ekspresijskega sistema na osnovi Hi-5 Rix4446 celic, pridobljenih iz žuželke *Trichoplusia ni*.

- Pomožne snovi so natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) in voda za injekcije.

### Izgled cepiva Cervarix in vsebina pakiranja

Suspenzija za injiciranje.

Cepivo Cervarix je motna bela suspenzija.

Cepivo Cervarix je na voljo v enoodmernih vialah (0,5 ml), ki so pakirane po 1, 10 in 100.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

**България**  
ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

gskcyprus@gsk.com

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK

Tel: +44 (0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne (MM/YYYY)**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Cervarix je potrebno uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Vendar je bila stabilnost dokazana, tudi če je bilo shranjeno zunaj hladilnika, in sicer do 3 dni pri temperaturi od 8 °C do 25 °C ali do 1 dan pri temperaturi od 25 °C do 37 °C. Če se cepiva ne uporabi do konca tega obdobja, ga je treba zavreči.

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja.

Pred cepljenjem morate vsebino vial, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavrzite.

Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## NAVODILO ZA UPORABO

**Cervarix suspenzija za injiciranje, večodmerni vsebnik**  
adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

**Pred začetkom cepljenja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4.).

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo Cervarix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Cervarix
3. Kako uporabljati cepivo Cervarix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Cervarix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je cepivo Cervarix in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Cervarix je namenjeno za zaščito pred boleznimi, ki so posledica okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV), od 9. leta naprej.

Te bolezni so:

- rak materničnega vratu (rak spodnjega dela maternice ali uterusa) in rak zadnjika,
- predrakave cervikalne, vulvarne, vaginalne in analne spremembe (spremembe v celicah spolovila ali zadnjika, iz katerih se lahko razvije rak).

Tipa humanega virusa papiloma (HPV), vsebovana v cepivu (HPV tipa 16 in 18), sta odgovorna za približno 70 % vseh primerov raka materničnega vratu, 90 % primerov raka zadnjika, 70 % primerov s HPV povezanih predrakavih sprememb vulve in nožnice ter 78 % primerov s HPV povezanih predrakavih sprememb zadnjika. Raka materničnega vratu ali raka zadnjika lahko povzročijo tudi drugi tipi HPV. Cepivo Cervarix ne varuje pred vsemi tipi HPV.

Po cepljenju posameznice ali posameznika s cepivom Cervarix imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa proti genotipoma 16 in 18 HPV.

Cepivo Cervarix ni kužno in ne more povzročiti s HPV povezanih bolezni.

Cepiva Cervarix se ne sme uporabljati za zdravljenje s HPV povezanih bolezni, ki so v času cepljenja že prisotne.

Cepivo Cervarix je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Cervarix**

**Cepiva Cervarix ne smete prejeti**

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo srbeč kožni izpuščaj, težave z dihanjem in otekanje obraza ali jezika.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Predno prejmete cepivo Cervarix, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, če imate:

- težave s krvavitvami ali hitrim pojavom modric,
- katerokoli bolezen, ki zmanjšuje odpornost proti okužbam, npr. okužbo z virusom HIV,
- če imate hudo okužbo z visoko telesno temperaturo. V tem primeru bo cepljenje morda treba odložiti do ozdravitve. Blažje okužbe, kot je prehlad, ne bi smele biti težava, vendar se pred cepljenjem vseeno posvetujte z zdravnikom.

Omedlevica se lahko pojavi (predvsem pri mladostnikih) po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste vi ali vaš otrok omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Kot druga cepiva tudi cepivo Cervarix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Če je okužba z genotipoma 16 ali 18 humanih virusov papiloma v času cepljenja že prisotna, cepivo Cervarix ne more ščititi pred boleznimi, ki so posledica okužbe z genotipoma 16 ali 18 HPV.

Cepljenje sicer lahko zaščiti pred rakom materničnega vratu, vendar pa ne more nadomestiti rednih presejalnih pregledov za preprečevanje raka materničnega vratu. Kljub cepljenju morate še naprej upoštevati navodila svojega zdravnika o preiskavah brisa materničnega vratu (test Pap - presejalni test za odkrivanje sprememb v celicah materničnega vratu, ki so posledica okužbe s HPV) in drugih preventivnih ter zaščitnih ukrepov.

Cepivo Cervarix ne ščiti pred vsemi genotipi humanih virusov papiloma, zato morate še vedno skrbeti za ustrezne previdnostne ukrepe za preprečitev okužbe s HPV in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Cepivo Cervarix ne ščiti pred boleznimi, ki jih ne povzročajo humani virusi papiloma.

### **Druga zdravila in cepivo Cervarix**

Cervarix se lahko da skupaj s kombiniranim obnovitvenim cepivom za davico (d), tetanus (T) in oslovski kašelj [brezcelično] (pa), z ali brez inaktivirane sestavine za poliomielit (IPV), (cepivo dTpa, dTpa-IPV), skupaj s kombiniranim cepivom proti hepatitisu A in hepatitisu B (Twinrix), ali s cepivom proti hepatitisu B (Engerix B) ali s cepivom proti meningokoknim seroskupinam A, C, W-135, Y vezanih na tetanusni toksoid (MenACWY-TT) ob isti priložnosti, vendar na drugem mestu injiciranja (na drugem delu telesa, npr. na drugi roki).

V primeru uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem, učinek cepiva Cervarix morda ne bo optimalen.

V kliničnih preskušanjih peroralni kontraceptivi (kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, pridobljene s cepivom Cervarix.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, če zanosite, preden prejmete vse odmerke cepiva Cervarix, ali če načrtujete nosečnost, je priporočljivo, da se cepljenje s preostalimi odmerki cepiva odloži na čas po koncu nosečnosti ali prekine do konca nosečnosti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, predno prejmete to cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi cepivo Cervarix vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Vendar ne vozite ali upravljajte strojev, če se ne počutite dobro.

### **Cepivo Cervarix vsebuje natrijev klorid**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Cervarix**

### **Kako se daje to cepivo**

Cepivo Cervarix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki injekcije v mišico nadlakti.

### **Koliko cepiva se uporabi**

Cepivo Cervarix je namenjeno cepljenju oseb, starih 9 let ali več.

Skupno število odmerkov, ki jih boste prejeli je odvisno od vaše starosti, ko boste prejeli prvi odmerek.

#### Če ste stari med 9 in 14 let

Prejeli boste 2 odmerka:

Prvi odmerek: na izbrani dan

Drugi odmerek: prejeli ga boste od 5 do 13 mesecev po prvem odmerku

#### Če ste stari 15 let ali več

Prejeli boste 3 odmerke:

Prvi odmerek: na izbrani dan

Drugi odmerek: 1 mesec po prvem odmerku

Tretji odmerek: 6 mesecev po prvem odmerku

Shema cepljenja se po potrebi lahko tudi prilagodi. Za več podatkov se posvetujte s svojim zdravnikom.

Po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Cervarix priporočamo, da se cepljenje zaključi s cepivom Cervarix (in ne z drugim cepivom proti HPV).

Uporaba cepiva Cervarix ni priporočljiva pri osebah, mlajših od 9 let.

Cepiva se ne sme nikoli injicirati v žilo.

### **Če ste izpustili odmerek**

Pomembno je, da natančno upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre o cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva. Če ste na cepljenje s predvidenim odmerkom cepiva pozabili, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če niste prejeli vseh predvidenih odmerkov cepiva (dva ali tri odmerke, odvisno od vaše starosti v času cepljenja), sta odziv na cepljenje in zaščita lahko slabša.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušnji cepiva Cervarix.

- ◆ Zelo pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva):
  - bolečina ali neugodje na mestu injiciranja,
  - rdečina ali oteklina na mestu injiciranja,
  - glavobol,
  - bolečine v mišicah in občutljivost ali slabotnost mišic (ki niso posledica telesne aktivnosti),
  - utrujenost.
  
- ◆ Pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 10, vendar več kot 1 od 100 odmerkov cepiva):
  - prebavni simptomi, vključno s siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko in bolečinami v trebuhu,
  - srbenje, rdeč kožni izpuščaj, koprivnica (urtikarija),
  - bolečine v sklepih,
  - zvišana telesna temperatura ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
  
- ◆ Občasni (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 100, vendar več kot 1 od 1.000 odmerkov cepiva):
  - okužba zgornjih dihal (okužba nosu, žrela in sapnika),
  - omotica,
  - druge reakcije na mestu injiciranja, kot so zatrdlina, zbadanje ali odrevenelost.

Med neželenimi učinki, opisanimi med obdobjem, ko je cepivo Cervarix na trgu, so:

- alergijske reakcije. Prepoznati jih je mogoče po:
  - srbečem izpuščaju na rokah in stopalih,
  - oteklosti oči in obraza,
  - težkem dihanju ali požiranju,
  - nenadnem padcu krvnega tlaka in izgubi zavesti.Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi katerikoli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.
- povečane bezgavke na vratu, pod pazduho ali v dimljah,
- omedlevica, ki jo včasih spremlja tresenje ali togost.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Cervarix**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo je priporočljivo uporabiti takoj po prvem odprtju. Če ni uporabljeno takoj, ga je treba shraniti v hladilniku (pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Če ni uporabljeno v 6 urah, ga morate zavreči.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Cervarix

- Učinkovine so:

L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 16 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 18 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup>humani virus papiloma = HPV

<sup>2</sup>z adjuvansom AS04, ki vsebuje:

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

<sup>3</sup>adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> v celoti

<sup>4</sup>L1 protein v obliki nekužnih virusu podobnih delcev (VLPs, "virus-like particles"), pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNA s pomočjo bakulovirusnega ekspresijskega sistema na osnovi Hi-5 Rix4446 celic, pridobljenih iz žuželke *Trichoplusia ni*.

- Pomožne snovi so natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) in voda za injekcije.

### Izgled cepiva Cervarix in vsebina pakiranja

Suspenzija za injiciranje.

Cepivo Cervarix je motna bela suspenzija.

Cepivo Cervarix je na voljo v dvoodmernih vialah (1 ml) v pakiranjih po 1, 10 in 100.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

**България**  
ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

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



**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

gskcyprus@gsk.com

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK

Tel: +44 (0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne (MM/YYYY)**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Cervarix je potrebno uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Vendar je bila stabilnost dokazana, tudi če je bilo shranjeno zunaj hladilnika, in sicer do 3 dni pri temperaturi od 8 °C do 25 °C ali do 1 dan pri temperaturi od 25 °C do 37 °C. Če se cepiva ne uporabi do konca tega obdobja, ga je treba zavreči.

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja.

Pred cepljenjem morate vsebino vial, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavrzite.

Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

Pri uporabi večodmerne vial je treba vsak 0,5 ml odmerek izvleči s sterilno iglo in brizgo; upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da ne pride do onesnaženja vsebine.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## NAVODILO ZA UPORABO

**Cervarix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi**  
adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma

**Pred začetkom cepljenja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4.).

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo Cervarix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Cervarix
3. Kako uporabljati cepivo Cervarix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Cervarix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je cepivo Cervarix in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Cervarix je namenjeno za zaščito pred boleznimi, ki so posledica okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV), od 9. leta naprej.

Te bolezni so:

- rak materničnega vratu (rak spodnjega dela maternice ali uterusa) in rak zadnjika,
- predrakave cervikalne, vulvarne, vaginalne in analne spremembe (spremembe v celicah spolovila ali zadnjika, iz katerih se lahko razvije rak).

Tipa humanega virusa papiloma (HPV), vsebovana v cepivu (HPV tipa 16 in 18), sta odgovorna za približno 70 % vseh primerov raka materničnega vratu, 90 % primerov raka zadnjika, 70 % primerov s HPV povezanih predrakavih sprememb vulve in nožnice ter 78 % primerov s HPV povezanih predrakavih sprememb zadnjika. Raka materničnega vratu ali raka zadnjika lahko povzročijo tudi drugi tipi HPV. Cepivo Cervarix ne varuje pred vsemi tipi HPV.

Po cepljenju posameznice ali posameznika s cepivom Cervarix imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa proti genotipoma 16 in 18 HPV.

Cepivo Cervarix ni kužno in ne more povzročiti s HPV povezanih bolezni.

Cepiva Cervarix se ne sme uporabljati za zdravljenje s HPV povezanih bolezni, ki so v času cepljenja že prisotne.

Cepivo Cervarix je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Cervarix**

#### **Cepiva Cervarix ne smete prejeti**

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo srbeč kožni izpuščaj, težave z dihanjem in otekanje obraza ali jezika.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Predno prejmete cepivo Cervarix, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, če imate:

- težave s krvavitvami ali hitrim pojavom modric,
- katerokoli bolezen, ki zmanjšuje odpornost proti okužbam, npr. okužbo z virusom HIV,
- če imate hudo okužbo z visoko telesno temperaturo. V tem primeru bo cepljenje morda treba odložiti do ozdravitve. Blažje okužbe, kot je prehlad, ne bi smele biti težava, vendar se pred cepljenjem vseeno posvetujte z zdravnikom.

Omedlevica se lahko pojavi (predvsem pri mladostnikih) po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste vi ali vaš otrok omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Kot druga cepiva tudi cepivo Cervarix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Če je okužba z genotipoma 16 ali 18 humanih virusov papiloma v času cepljenja že prisotna, cepivo Cervarix ne more ščititi pred boleznimi, ki so posledica okužbe z genotipoma 16 ali 18 HPV.

Cepljenje sicer lahko zaščiti pred rakom materničnega vratu, vendar pa ne more nadomestiti rednih presejalnih pregledov za preprečevanje raka materničnega vratu. Kljub cepljenju morate še naprej upoštevati navodila svojega zdravnika o preiskavah brisa materničnega vratu (test Pap - presejalni test za odkrivanje sprememb v celicah materničnega vratu, ki so posledica okužbe s HPV) in drugih preventivnih ter zaščitnih ukrepov.

Cepivo Cervarix ne ščiti pred vsemi genotipi humanih virusov papiloma, zato morate še vedno skrbeti za ustrezne previdnostne ukrepe za preprečitev okužbe s HPV in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Cepivo Cervarix ne ščiti pred boleznimi, ki jih ne povzročajo humani virusi papiloma.

### **Druga zdravila in cepivo Cervarix**

Cervarix se lahko da skupaj s kombiniranim obnovitvenim cepivom za davico (d), tetanus (T) in oslovski kašelj [brezcelično] (pa), z ali brez inaktivirane sestavine za poliomielitis (IPV), (cepivo dTpa, dTpa-IPV), skupaj s kombiniranim cepivom proti hepatitisu A in hepatitisu B (Twinrix), ali s cepivom proti hepatitisu B (Engerix B) ali s cepivom proti meningokoknim seroskupinam A, C, W-135, Y vezanih na tetanusni toksoid (MenACWY-TT) ob isti priložnosti, vendar na drugem mestu injiciranja (na drugem delu telesa, npr. na drugi roki).

V primeru uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem, učinek cepiva Cervarix morda ne bo optimalen.

V kliničnih preskušanjih peroralni kontraceptivi (kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, pridobljene s cepivom Cervarix.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, če zanosite, preden prejmete vse odmerke cepiva Cervarix, ali če načrtujete nosečnost, je priporočljivo, da se cepljenje s preostalimi odmerki cepiva odloži na čas po koncu nosečnosti ali prekine do konca nosečnosti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, predno prejmete to cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi cepivo Cervarix vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Vendar ne vozite ali upravljajte strojev, če se ne počutite dobro.

### **Cepivo Cervarix vsebuje natrijev klorid**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Cervarix**

### **Kako se daje to cepivo**

Cepivo Cervarix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki injekcije v mišico nadlakti.

### **Koliko cepiva se uporabi**

Cepivo Cervarix je namenjeno cepljenju oseb, starih 9 let ali več.

Skupno število odmerkov, ki jih boste prejeli je odvisno od vaše starosti, ko boste prejeli prvi odmerek.

#### Če ste stari med 9 in 14 let

Prejeli boste 2 odmerka:

Prvi odmerek: na izbrani dan

Drugi odmerek: prejeli ga boste od 5 do 13 mesecev po prvem odmerku

#### Če ste stari 15 let ali več

Prejeli boste 3 odmerke:

Prvi odmerek: na izbrani dan

Drugi odmerek: 1 mesec po prvem odmerku

Tretji odmerek: 6 mesecev po prvem odmerku

Shemo cepljenja se po potrebi lahko tudi prilagodi. Za več podatkov se posvetujte s svojim zdravnikom.

Po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Cervarix priporočamo, da se cepljenje zaključi s cepivom Cervarix (in ne z drugim cepivom proti HPV).

Uporaba cepiva Cervarix ni priporočljiva pri osebah, mlajših od 9 let.

Cepiva se ne sme nikoli injicirati v žilo.

### **Če ste izpustili odmerek**

Pomembno je, da natančno upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre o cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva. Če ste na cepljenje s predvidenim odmerkom cepiva pozabili, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če niste prejeli vseh predvidenih odmerkov cepiva (dva ali tri odmerke, odvisno od vaše starosti v času cepljenja), sta odziv na cepljenje in zaščita lahko slabša.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušnji cepiva Cervarix.

- ◆ Zelo pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva):
  - bolečina ali neugodje na mestu injiciranja,
  - rdečina ali oteklina na mestu injiciranja,
  - glavobol,
  - bolečine v mišicah in občutljivost ali slabotnost mišic (ki niso posledica telesne aktivnosti),
  - utrujenost.
  
- ◆ Pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 10, vendar več kot 1 od 100 odmerkov cepiva):
  - prebavni simptomi, vključno s siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko in bolečinami v trebuhu,
  - srbenje, rdeč kožni izpuščaj, koprivnica (urtikarija),
  - bolečine v sklepih,
  - zvišana telesna temperatura ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
  
- ◆ Občasni (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 100, vendar več kot 1 od 1.000 odmerkov cepiva):
  - okužba zgornjih dihal (okužba nosu, žrela in sapnika),
  - omotica,
  - druge reakcije na mestu injiciranja, kot so zatrdlina, zbadanje ali odrevenelost.

Med neželenimi učinki, opisanimi med obdobjem, ko je cepivo Cervarix na trgu, so:

- alergijske reakcije. Prepoznati jih je mogoče po:
  - srbečem izpuščaju na rokah in stopalih,
  - oteklosti oči in obraza,
  - težkem dihanju ali požiranju,
  - nenadnem padcu krvnega tlaka in izgubi zavesti.Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi katerikoli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.
- povečane bezgavke na vratu, pod pazduho ali v dimljah,
- omedlevica, ki jo včasih spremlja tresenje ali togost.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Cervarix**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Cervarix

- Učinkovine so:

L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 16 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3,4</sup> genotipa 18 humanega virusa papiloma <sup>1</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup>humani virus papiloma = HPV

<sup>2</sup>z adjuvansom AS04, ki vsebuje:

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

<sup>3</sup>adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> v celoti

<sup>4</sup>L1 protein v obliki nekužnih virusu podobnih delcev (VLPs, "virus-like particles"), pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNA s pomočjo bakulovirusnega ekspresijskega sistema na osnovi Hi-5 Rix4446 celic, pridobljenih iz žuželke *Trichoplusia ni*.

- Pomožne snovi so natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) in voda za injekcije.

### Izgled cepiva Cervarix in vsebina pakiranja

Suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Cepivo Cervarix je motna bela suspenzija.

Cepivo Cervarix je na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah (0,5 ml) z injekcijskimi iglami ali brez v pakiranjih po 1 in 10.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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



**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK

Tel: +44 (0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne (MM/YYYY)

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Cervarix je potrebno uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Vendar je bila stabilnost dokazana, tudi če je bilo shranjeno zunaj hladilnika, in sicer do 3 dni pri temperaturi od 8 °C do 25 °C ali do 1 dan pri temperaturi od 25 °C do 37 °C. Če se cepiva ne uporabi do konca tega obdobja, ga je treba zavreči.

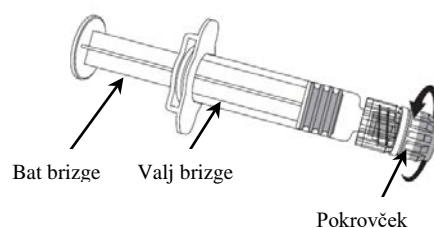
Med shranjevanjem napolnjene injekcijske brizge se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja.

Pred cepljenjem morate vsebino napolnjene injekcijske brizge, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavrzite.

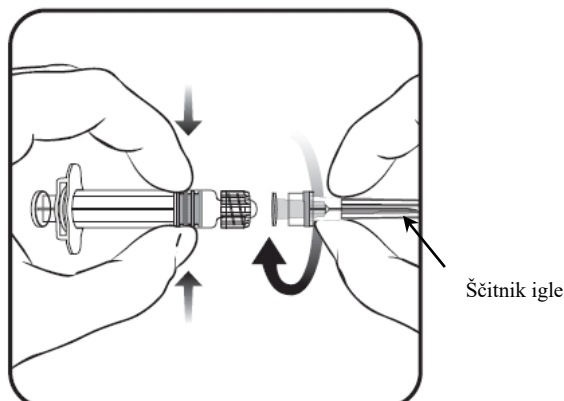
Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

Navodila za injiciranje cepiva v napoljnjeni injekcijski brizgi

1. Z eno roko držite **valj** brizge (ne bata brizge) in odvijte pokrovček brizge, tako da ga zasučete v smeri, nasprotni urnemu kazalcu.



2. Iglo namestite na brizgo tako, da iglo zasučete v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler se ne zaskoči.



3. Odstranite ščitnik igle. Včasih je odstranjevanje ščitnika nekoliko težje.

4. Injicirajte cepivo.

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.