

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Cervarix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke  
Cervarix injekčná suspenzia v injekčnej liekovke  
Cervarix injekčná suspenzia vo viacdávkovom balení

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 16	20 mikrogramov
L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramov

<sup>1</sup>ľudský papilomavírus = HPV

<sup>2</sup>s adjuvantom AS04 obsahujúcim:

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

<sup>3</sup>adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)<sub>3</sub>) celkovo 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z *Trichoplusia ni*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia.

Biela zakalená suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Cervarix je očkovacia látka na použitie od 9 rokov na prevenciu premalígnych anogenitálnych lézií (cervikálnych, vulválnych, vaginálnych a análnych) a karcinómov krčka maternice a anusu, ktoré príčinne súvisia s určitými onkogénnymi typmi ľudského papilomavírusu (HPV). Dôležité informácie o údajoch, ktoré podporujú túto indikáciu, pozri v častiach 4.4 a 5.1.

Použitie Cervarixu má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Očkovacia schéma závisí od veku osoby.

Vek v čase prvej injekcie	Imunizácia a schéma
9 až 14 rokov vrátane*	Dve dávky, každá po 0,5 ml. Druhá dávka sa podá 5 mesiacov po prvej dávke a najneskôr do 13. mesiaca po prvej dávke
15 a viac rokov	Tri dávky, každá po 0,5 ml podľa schémy 0 - 1 - 6 mesiacov**

\*Ak sa druhá dávka očkovacej látky podá skôr ako 5 mesiacov po prvej dávke, vždy sa má podať tretia dávka.

\*\*Ak je potrebná flexibilita v očkovacej schéme, druhá dávka sa môže podať 1 mesiac až 2,5 mesiaca po prvej dávke a tretia dávka 5 až 12 mesiacov po prvej dávke.

Potreba podania posilňovacej dávky nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku Cervarixu, dokončili očkovaciu schému Cervarixom (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia (deti vo veku < 9 rokov)*

Cervarix sa neodporúča používať u detí mladších ako 9 rokov kvôli obmedzeným údajom o bezpečnosti a imunogenite v tejto vekovej skupine.

### Spôsob podávania

Cervarix sa podáva intramuskulárnou injekciou do oblasti deltového svalu (pozri tiež časť 4.4 a časť 4.5).

Cervarix sa nesmie za žiadnych okolností podať intravaskulárne alebo intradermálne. K dispozícii nie sú údaje o subkutánnom podaní Cervarixu (pozri časť 4.4).

Ak sa Cervarix má podať v rovnakom čase ako iná injekčne podávaná očkovacia látka, očkovacie látky sa majú vždy podať do rôznych miest vpichu (pozri časť 4.5).

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tak ako u všetkých injekčne podávaných očkovacích látok, musí byť pre prípad anafylaktickej reakcie, zriedkavo sa vyskytujúcej po podaní očkovacej látky, vždy okamžite k dispozícii zodpovedajúca liečba a lekársky dohľad.

Synkopa (strata vedomia) sa môže vyskytnúť po, alebo dokonca pred akýmkoľvek očkovaním zvlášť u dospievajúcich ako psychogénna odpoveď na vpich ihlou. Môže to byť sprevádzané viacerými neurologickými znakmi ako je prechodná vizuálna porucha, parestézia a tonicko-klonické pohyby končatín počas zotavovania. Je dôležité, aby sa zaviedli postupy na predchádzanie zranenia zo straty vedomia.

Podanie Cervarixu sa má odložiť u osôb so závažným akútnym horúčkovým ochorením. Prítomnosť slabej infekcie, ako je nádcha, však nie je kontraindikáciou pre imunizáciu.

Táto očkovacia látka sa nesmie za žiadnych okolností podať intravaskulárne alebo intradermálne. K dispozícii nie sú údaje o subkutánnom podaní Cervarixu.

Tak ako všetky očkovacie látky podávané intramuskulárne, Cervarix sa musí podávať opatrne osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou zrážanlivosti krvi, pretože po intramuskulárnom podaní môže u týchto osôb nastať krvácanie.

Tak ako pri každej očkovacej látke, ochranná imunitná odpoveď sa nemusí vyvolať u všetkých očkovaných.

Cervarix bude chrániť len pred ochoreniami, ktoré sú spôsobené HPV typom 16 a 18 a do istej miery pred ochoreniami spôsobenými určitými inými onkogénnymi typmi HPV (pozri časť 5.1). Z toho dôvodu by sa malo pokračovať v používaní vhodnej prevencie pred sexuálne prenosnými ochoreniami.

Táto očkovacia látka je len na profylaktické použitie a nemá žiadny účinok na aktívne HPV infekcie alebo na potvrdené klinické ochorenie. Nepreukázalo sa, že táto očkovacia látka má terapeutický účinok. Očkovacia látka preto nie je indikovaná na liečbu karcinómu krčka maternice alebo cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie (CIN). Nie je tiež určená na prevenciu progresie iných potvrdených lézií súvisiacich s HPV alebo existujúcich HPV infekcií spôsobených typmi, ktoré sú alebo nie sú obsiahnuté v očkovacej látke (pozri časť 5.1 „Účinnosť proti HPV-16/18 u žien s preukázanou infekciou HPV-16 alebo HPV-18 pri vstupe do štúdie.“).

Očkovanie nie je náhradou za pravidelné skriningové vyšetrenie krčka maternice. Pretože žiadna očkovacia látka nie je 100 % účinná a Cervarix neposkytuje ochranu pred každým HPV typom, alebo pred už existujúcimi HPV infekciami, pravidelné skriningové vyšetrenie krčka maternice zostáva kriticky dôležité a má sa riadiť miestnymi odporúčaniami.

Trvanie ochrany nebolo úplne stanovené. Čas podania a potreba podania posilňovacej dávky (dávok) neboli zistené.

S výnimkou asymptomatických osôb infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), o ktorých sú k dispozícii údaje o imunogenite (pozri časť 5.1), nie sú žiadne údaje o použití Cervarixu u osôb s narušenou schopnosťou imunitnej odpovede akými sú pacienti podrobujúci sa imunosupresívnej liečbe. Tak ako pri iných očkovacích látkach, u týchto osôb sa nemusí vyvolať dostatočná imunitná odpoveď.

Nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti, imunogenite alebo účinnosti, na základe ktorých by bolo možné podporiť vzájomnú zameniteľnosť Cervarixu s inými očkovacími látkami proti HPV.

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Zo všetkých klinických štúdií boli vyradené osoby, ktoré v priebehu 3 mesiacov pred podaním prvej dávky očkovacej látky dostali imunoglobulín alebo lieky pripravené z krvi.

### Použitie s inými očkovacími látkami

Cervarix sa môže podať súbežne s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky obsahujúcej diftériu (d), tetanus (T) a pertussis [acelulárna zložka] (pa) spolu s inaktivovaným vírusom poliomyelitídy (IPV) alebo bez neho, (dTpa, dTpa-IPV očkovacie látky), bez toho, že by došlo ku klinicky významnej interferencii s protilátkovou odpoveďou na niektorú zo zložiek ktorejkoľvek očkovacej látky. Sekvenčné podanie kombinovanej dTpa-IPV očkovacej látky, po ktorej nasledovalo podanie Cervarixu o mesiac neskôr obvykle vyvolalo nižšie GMT protilátok proti HPV-16 a proti HPV-18 v porovnaní s podaním samotného Cervarixu. Klinická významnosť tohto zistenia nie je známa.

Cervarix sa tiež môže podať súbežne s očkovacou látkou proti meningokokom séroskupín A, C, W-135 a Y, konjugovaných na tetanový toxoid (MenACWY-TT), s kombinovanou očkovacou látkou proti hepatitíde A (inaktivovaná) a hepatitíde B (rDNA) (Twinrix) alebo s očkovacou látkou proti hepatitíde B (rDNA) (Engerix B).

Podanie očkovacej látky Cervarix v rovnakom čase ako Twinrix nepreukázalo žiadnu klinicky významnú interferenciu v odpovedi protilátok na HPV a antigény hepatitídy A. Geometrický priemer koncentrácií protilátok anti-HBs bol signifikantne nižší pri súbežnom podaní, ale klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa, pretože miery séroprotektie zostávajú nezmenené. Podiel osôb dosahujúcich anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml bol pri súbežnom očkovaní 98,3 % a 100 % pri samotnom podaní Twinrixu. Podobné výsledky boli pozorované pri súbežnom podávaní očkovacej látky Cervarix s očkovacou látkou Engerix B, kde 97,9 % osôb dosiahlo anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml, v porovnaní so 100 % pri samotnom podaní očkovacej látky Engerix B.

Ak sa Cervarix má podať v rovnakom čase ako iná injekčne podávaná očkovacia látka, očkovacie látky sa musia vždy podať do rôznych miest vpichu.

### Použitie s hormonálnou antikoncepciou

V klinických štúdiách užívalo hormonálnu antikoncepciu približne 60 % žien, ktoré dostali Cervarix. Nebolo preukázané, že použitie hormonálnej antikoncepcie má vplyv na účinnosť Cervarixu.

### Použitie so systémovými imunosupresívnymi liekmi

Pozri časť 4.4.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Neuskutočnili sa špecifické štúdie očkovacej látky u gravidných žien. Údaje u gravidných žien zozbierané v rámci tehotenských registrov, epidemiologických štúdií a neúmyselnej expozície počas klinických skúšaní nie sú dostatočné na vyvodenie záveru, či očkovanie Cervarixom ovplyvňuje, alebo neovplyvňuje riziko nežiaducich výsledkov gravidity vrátane spontánneho potratu.

Avšak počas programu klinického vývoja bolo hlásených celkovo 10 476 prípadov gravidity vrátane 5 387 žien, ktoré dostali Cervarix. Celkovo bol podiel gravidných žien so špecifickými výslednými ukazovateľmi (napr. normálne dieťa, abnormálne deti vrátane vrodených anomálií, predčasný pôrod a spontánny potrat) medzi liečebnými skupinami podobný.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Cervarixu počas gravidity. Ženám, ktoré sú gravidné alebo sa pokúšajú otehotnieť, sa odporúča, aby odložili alebo prerušili očkovanie až do ukončenia gravidity.

### Dojčenie

V klinických štúdiách sa nehodnotil účinok na deti dojčené matkami, ktorým bol podaný Cervarix.

Cervarix sa má použiť počas dojčenia iba vtedy, keď možné výhody prevažujú nad možnými rizikami.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Niektoré z účinkov uvedených v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### **Súhrn bezpečnostného profilu**

V klinických štúdiách, do ktorých boli zaradené dievčatá a ženy vo veku od 10 do 72 rokov (79,2 % z nich bolo v čase zaradenia vo veku 10 - 25 rokov), bol Cervarix podaný 16 142 ženám, zatiaľ čo 13 811 žien dostalo kontrolnú látku. Tieto osoby boli sledované kvôli závažným nežiaducim udalostiam počas celej doby štúdie. Vo vopred definovanej podskupine osôb (Cervarix = 8 130 oproti kontrole = 5 786) boli nežiaduce udalosti sledované počas 30 dní po každej injekcii. V dvoch klinických štúdiách, do ktorých boli zaradení muži vo veku od 10 do 18 rokov, 2 617 mužov dostalo Cervarix a bolo sledovaných v rámci aktívneho sledovania bezpečnosti.

Najčastejšia nežiaduca reakcia pozorovaná po podaní očkovacej látky bola bolesť v mieste vpichu, ktorá sa vyskytla po 78 % všetkých dávok. Väčšina týchto reakcií bola miernej až stredne ťažkej závažnosti a nemala dlhé trvanie.

### **Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

Nežiaduce reakcie považované za prinajmenšom súvisiace s očkovaním boli zoradené do kategórií podľa frekvencie výskytu.

Frekvencie sú hlásené ako:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
<b>Klinické skúšania</b>		
Infekcie a nákazy	Menej časté	Infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne príznaky zahŕňajúce nauzeu, vracanie, hnačku a bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Svrbenie/pruritus, vyrážka, urtikária
	Veľmi časté	Myalgia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Reakcie v mieste vpichu zahŕňajúce bolesť, začervenanie, opuch, únava
	Časté	Horúčka ( $\geq 38$ °C)
	Menej časté	Iné reakcie v mieste vpichu ako sú indurácia, lokálna parestézia
<b>Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh</b>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme*	Lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	Neznáme*	Alergické reakcie (vrátane anafylaktických a anafylaktoidných reakcií), angioedém
Poruchy nervového systému	Neznáme*	Synkopa alebo vazovagálna reakcia na injekciu, niekedy sprevádzaná tonicko-klonickými pohybmi (pozri časť 4.4)

\*Pretože tieto udalosti boli hlásené spontánne, nie je možné spoľahlivo stanoviť ich frekvenciu

V klinických skúšaníach bol u osôb s predošlou alebo súčasnou infekciou HPV v porovnaní s osobami s negatívnym nálezom onkogénnej HPV DNA alebo negatívnym nálezom protilátok proti HPV-16 a HPV-18 v sére pozorovaný podobný profil bezpečnosti.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, očkovacie látky proti papilomavírusu, ATC kód: J07BM02

#### Mechanizmus účinku

Cervarix je neinfekčná rekombinantná očkovacia látka s adjuvantom pripravená z vysoko čistených častíc podobných vírusu (VLP) tvorených hlavným kapsidovým L1 proteínom onkogénnych HPV typov 16 a 18. Vzhľadom na to, že VLP neobsahujú žiadnu vírusovú DNA, nemôžu infikovať bunky, rozmnožovať sa ani spôsobiť ochorenie. V štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že účinnosť očkovacích látok s L1 VLP je z veľkej miery sprostredkovaná vznikom humorálnej imunitnej odpovede.

Odhaduje sa, že HPV-16 a HPV-18 sú zodpovedné za približne 70 % karcinómov krčka maternice, 90 % karcinómov anusu, 70 % vulválnych a vaginálnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa súvisiacich s HPV a 78 % análnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (AIN 2/3) súvisiacich s HPV.

Iné onkogénne HPV typy môžu tiež spôsobiť anogenitálne karcinómy (približne 30 %). HPV 45, -31 a -33 sú 3 najčastejšie typy HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, zistené v skvamóznom karcinóme krčka maternice (12,1 %) a adenokarcinóme (8,5 %).

Výraz „premalígne anogenitálne lézie“ v časti 4.1 zodpovedá cervikálnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (CIN 2/3), vulválnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (VIN2/3), vaginálnej

intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (VaIN2/3) a análnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (AIN 2/3).

## Klinické štúdie

### Klinická účinnosť u žien vo veku 15 až 25 rokov

Účinnosť Cervarixu sa hodnotila v dvoch kontrolovaných, dvojito slepých, randomizovaných klinických štúdiách II. a III. fázy, ktoré zahŕňali celkovo 19 778 žien vo veku 15 až 25 rokov.

Do klinickej štúdie II. fázy (štúdia 001/007) boli zaradené iba ženy, ktoré:

- mali negatívne testy na onkogénnu HPV DNA typu: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68
- boli séronegatívne na HPV-16 a HPV-18
- mali normálny cytologický nález

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola prípadná infekcia HPV-16 a/alebo HPV-18.

Dvanásťmesačná perzistujúca infekcia bola hodnotená ako ďalší koncový ukazovateľ účinnosti.

Do klinickej štúdie III. fázy (štúdia 008) boli zaradené ženy bez predošlého skrínigového vyšetrenia na prítomnosť infekcie HPV, t. j. bez ohľadu na východiskový cytologický nález a HPV sérologický a DNA stav.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola CIN2+ súvisiaca s HPV-16 a/alebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikálna intraepiteliálna neoplázia (CIN) 2. a 3. stupňa (CIN2/3) a cervikálny adenokarcinóm in situ (AIS) boli použité v klinických skúšaniach ako náhradné markery pre karcinóm krčka maternice.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali 6- a 12-mesačnú perzistujúcu infekciu.

Perzistujúca infekcia, ktorá trvá najmenej 6 mesiacov, sa tiež preukázala ako významný náhradný marker pre karcinóm krčka maternice u žien vo veku 15 až 25 rokov.

### Profylaktická účinnosť proti infekcii HPV-16/18 v populácii predtým neinfikovanej onkogénnymi typmi HPV

V štúdiu 001 boli ženy (N = 1 113) očkované a následne hodnotené kvôli účinnosti až do 27. mesiaca.

Podskupina žien (N = 776) očkovaných v štúdiu 001 bola sledovaná v štúdiu 007 počas obdobia až 6,4 roka (približne 77 mesiacov) po podaní prvej dávky (priemerné sledovanie v trvaní 5,9 roka).

V štúdiu 001 bolo v kontrolnej skupine päť prípadov 12-mesačnej perzistujúcej infekcie HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v skupine s očkovacou látkou bol jeden prípad HPV-16. V štúdiu 007 bola účinnosť Cervarixu proti perzistujúcej infekcii HPV-16/18 100 % (95 % IS: 80,5; 100). Vyskytlo sa šesť prípadov perzistujúcej infekcie HPV-16 a päť prípadov perzistujúcej infekcie HPV-18, všetky v kontrolnej skupine.

V štúdiu HPV-023 boli jedinci z brazílskej kohorty (N = 437) štúdie 001/007 sledovaní priemerne až 8,9 roka (štandardná odchýlka 0,4 roka) po podaní prvej dávky. V štúdiu HPV-023 neboli v čase ukončenia štúdie v skupine s očkovacou látkou žiadne prípady infekcie alebo histopatologických lézií súvisiacich s HPV-16 alebo HPV-18. V skupine s placebom boli 4 prípady 6-mesačnej perzistujúcej infekcie a 1 prípad 12-mesačnej perzistujúcej infekcie. Štúdia nebola zameraná na preukázanie rozdielu medzi skupinou s očkovacou látkou a skupinou s placebom z hľadiska uvedených koncových ukazovateľov.

### Profylaktická účinnosť proti HPV-16/18 u žien predtým neinfikovaných HPV-16 a/alebo HPV-18

V štúdiu HPV-008 boli vykonané primárne analýzy účinnosti s kohortou podľa protokolu (ATP kohorta – According to Protocol: zahŕňajúca ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky a boli DNA negatívne a séronegatívne v 0. mesiaci a DNA negatívne v 6. mesiaci na typ HPV skúmaný v tejto analýze). Táto kohorta zahŕňala ženy s normálnou cytológiou alebo miernym stupňom dysplázie pri počiatočnom vyšetrení a vylúčila len ženy s ťažkým stupňom dysplázie (0,5 % celkovej populácie). Sledovanie prípadov v ATP kohorte sa začalo 1. deň po tretej dávke očkovacej látky.



Celkovo 74 % žien zaradených do štúdie nebolo predtým infikovaných ani HPV-16, ani HPV-18 (t. j. DNA negatívne a séronegatívne pri zaradení do štúdie).

Vykonal sa dve analýzy štúdie HPV-008: analýza podnietená vznikom príhod vykonaná hneď, ako sa v ATP kohorte vyskytlo aspoň 36 prípadov CIN2+ súvisiacej s HPV-16/18 a analýza vykonaná na konci štúdie.

Účinnosť očkovacej látky proti primárnemu koncovému ukazovateľovi CIN2+ na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 1. V dodatočnej analýze sa hodnotila účinnosť Cervarixu proti CIN3+ súvisiacich s HPV-16/18.

**Tabuľka 1: Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa súvisiacim s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

HPV-16/18 koncový ukazovateľ	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza vykonaná na konci štúdie <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% Účinnosť (95 % CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7;98,4)
CIN3 +	2	24	91,7 % (66,6;99,1)

N = počet osôb zahrnutých v každej skupine  
n = počet prípadov

(1) ATP: zahŕňa ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky, boli DNA negatívne a séronegatívne v 0. mesiaci a DNA negatívne v 6. mesiaci na relevantné HPV typy (HPV-16 alebo HPV-18)

(2) vrátane 4 prípadov CIN2+ a 2 prípadov CIN3+, pri ktorých boli v léziách identifikované iné onkogénne HPV typy, súbežne s HPV-16 alebo HPV-18. Tieto prípady sú vylúčené z analýzy určenia HPV typu (pozri pod tabuľku).

(3) priemerná doba sledovania bola 40 mesiacov po 3. dávke

V analýze podnietenej vznikom príhod bola účinnosť proti CIN2+ 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) a proti CIN3+ 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1). Okrem toho sa preukázala štatisticky významná účinnosť očkovacej látky proti CIN2+ súvisiacej jednotlivito s HPV-16 a HPV-18.

Ďalšie skúmanie prípadov, s mnohopočetnými typmi HPV v lézii, hodnotilo typy HPV zistené pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (Polymerase Chain Reaction, PCR) u aspoň jednej z dvoch predošlých cytologických vzoriek, navyše k typom HPV zistených v lézii tak, aby sa rozlíšili typy HPV, ktoré sú s najväčšou pravdepodobnosťou zodpovedné za léziu (stanovenie typov HPV). Táto post hoc analýza vylúčila prípady (v skupine s očkovacou látkou a v kontrolnej skupine), ktoré pravdepodobne nemali kauzálnu súvislosť s infekciami HPV-16 alebo HPV-18 získanými počas klinického skúšania.

Na základe post hoc analýzy stanovenia HPV typov v lézii sa v analýze vykonanej na konci štúdie zistil 1 prípad CIN2+ v skupine s očkovacou látkou oproti 92 prípadom v kontrolnej skupine (účinnosť 98,9 %, (95 % CI: 93,8; 100)) a nezistil sa žiaden prípad CIN3+ v skupine s očkovacou látkou oproti 22 prípadom v kontrolnej skupine (účinnosť 100 %; (95 % CI: 81,8; 100)).

V analýze podnietenej vznikom príhod bola účinnosť očkovacej látky proti CIN1 súvisiacej s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohorte 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5). Účinnosť očkovacej látky proti CIN1+ súvisiacej s HPV 16/18 pozorovaná v ATP kohorte bola 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7). V analýze vykonanej na konci štúdie bola v ATP kohorte pozorovaná účinnosť očkovacej látky proti CIN1 súvisiacej s HPV-16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1;96,4).

V analýze vykonanej na konci štúdie boli 2 prípady VIN2+ alebo VaIN2+ v skupine s očkovacou látkou a 7 prípadov v kontrolnej skupine v ATP kohorte, ktoré súviseli s HPV-16 alebo HPV-18. Štúdia nebola zameraná na preukázanie rozdielu medzi skupinou s očkovacou látkou a skupinou s placebom z hľadiska uvedených koncových ukazovateľov.

Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom (6-mesačná a 12-mesačná perzistujúca infekcia) súvisiacim s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohorte na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom súvisiacim s HPV 16/18 (ATP kohorta)**

HPV-16/18 koncový ukazovateľ	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza vykonaná na konci štúdie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% Účinnosť (95 % CI)
	n/N	n/N	
<b>6-mesačná perzistujúca infekcia</b>	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0;96,1)
<b>12-mesačná perzistujúca infekcia</b>	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4;95,4)

N = počet osôb zahrnutých v každej skupine  
n = počet prípadov  
(1) ATP: zahŕňa ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky, boli DNA negatívne a séronegatívne v 0. mesiaci a DNA negatívne v 6. mesiaci na relevantné HPV typy (HPV-16 alebo HPV-18)  
(2) priemerná doba sledovania bola 40 mesiacov po 3. dávke

Výsledky účinnosti v analýze podnietenej vznikom príhod boli 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) proti 6-mesačnej perzistujúcej infekcii a 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) proti 12-mesačnej perzistujúcej infekcii.

Účinnosť proti HPV-16/18 u žien s preukázanou infekciou HPV-16 alebo HPV-18 pri vstupe do štúdie.

Nebola preukázaná ochrana pred ochorením spôsobeným HPV typmi, na ktoré boli osoby už pri zaradení do štúdie HPV DNA pozitívne. Avšak osoby, ktoré boli už pred očkovaním infikované (HPV DNA pozitívne) jedným z typov HPV obsiahnutých v tejto očkovacej látke, boli chránené pred klinickým ochorením spôsobeným druhým typom HPV.

Účinnosť proti HPV typom 16 a 18 u žien s predchádzajúcou a bez predchádzajúcej infekcie alebo ochorenia.

Celková očkovaná kohorta (Total Vaccinated Cohort, TVC) zahŕňala všetky osoby, ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky, bez ohľadu na ich stav HPV DNA, cytológiu alebo hladiny protilátok pri počiatočnom vyšetrení. Táto kohorta zahŕňala ženy so alebo bez súčasnej HPV infekcie a/alebo predchádzajúcej HPV infekcie. Sledovanie prípadov pre TVC kohortu začalo 1. deň po prvej dávke.

Odhady účinnosti sú nižšie v TVC kohorte, keďže táto kohorta zahŕňa ženy s už existujúcimi infekciami/léziami, u ktorých sa neočakáva, že by boli ovplyvnené Cervarixom.

TVC kohorta sa môže priblížiť k bežnej populácii žien vo vekovom rozpätí 15 - 25 rokov.

Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa súvisiacim s HPV-16/18 pozorovaná v TVC kohorte na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa súvisiacim s HPV-16/18 (TVC kohorta)**

HPV-16/18 koncový ukazovateľ	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza vykonaná na konci štúdie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% Účinnosť (95 % CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9;62,2)

N = počet osôb zahrnutých v každej skupine  
n = počet prípadov  
(1) TVC: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky) bez ohľadu na HPV DNA stav, cytológiu a hladiny protilátok pri počiatocnom vyšetrení. Táto kohorta zahŕňa ženy s už existujúcimi infekciami/léziami  
(2) priemerná doba sledovania bola 44 mesiacov po 1. dávke

Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom (6-mesačná a 12-mesačná perzistujúca infekcia) súvisiacim s HPV-16/18 spozorovaná v TVC na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Účinnosť očkovacej látky proti virologickým koncovým ukazovateľom súvisiacim s HPV-16/18 (TVC)**

HPV-16/18 koncový ukazovateľ	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza vykonaná na konci štúdie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrola	% Účinnosť (95 % CI)
	n/N	n/N	
6-mesačná perzistujúca infekcia	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6;64,8)
12-mesačná perzistujúca infekcia	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7;62,8)

N = počet osôb zahrnutých v každej skupine  
n = počet prípadov  
(1) TVC: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky) bez ohľadu na HPV DNA stav, cytológiu a hladiny protilátok pri počiatocnom vyšetrení.  
(2) priemerná doba sledovania bola 44 mesiacov po 1. dávke

#### Celkový vplyv očkovacej látky na záťaž cervikálneho HPV ochorenia

V štúdiu HPV-008 sa incidencia cervikálnych lézií vysokého stupňa porovnávala medzi skupinou s placebom a skupinou s očkovacou látkou bez ohľadu na HPV DNA typ v lézii. V TVC kohorte a v TVC kohorte predtým neinfikovaných HPV bola na konci štúdie preukázaná účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa (tabuľka 5).

TVC kohorta predtým neinfikovaných HPV je podskupinou TVC kohorty, ktorá zahŕňa ženy s normálnou cytológiou a ktoré boli HPV DNA negatívne na 14 onkogénnych HPV typov a séronegatívne na typy HPV-16 a HPV-18 pri počiatocnom vyšetrení.

**Tabuľka 5: Účinnosť očkovacej látky proti cervikálnym léziám vysokého stupňa bez ohľadu na HPV DNA typ v lézii**

	Analýza vykonaná na konci štúdie <sup>(3)</sup>				% Účinnosť (95 % CI)
	Cervarix		Kontrola		
	N	Prípady	N	Prípady	
<b>CIN2+</b>					
TVC-predtým neinfikované <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>					
TVC-predtým neinfikované <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 = počet osôb zahrnutých v každej skupine					
<sup>(1)</sup> TVC predtým neinfikované HPV: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky), mali normálnu cytológiu, boli HPV DNA negatívne na 14 onkogénnych HPV typov a séronegatívne na HPV-16 a HPV-18 pri počiatočnom vyšetrení.					
<sup>(2)</sup> TVC: zahŕňa všetky zaočkované osoby (ktoré dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky) bez ohľadu na HPV DNA stav, cytológiu a hladiny protilátok pri počiatočnom vyšetrení.					
<sup>(3)</sup> priemerná doba sledovania bola 44 mesiacov po 1. dávke					

V analýze vykonanej na konci štúdie sa zistilo, že Cervarix znížil nutnosť konečných postupov cervikálnej liečby (vrátane slúčkovej elektrochirurgickej excízie [LEEP], konizácie skalpelom, a laserových metód) o 70,2 % (95 % CI: 57,8;79,3) v TVC kohorte predtým neinfikovaných HPV a o 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) v TVC kohorte.

#### Účinnosť skríženej ochrany

Účinnosť skríženej ochrany Cervarixu proti histopatologickým a virologickým koncovým ukazovateľom (perzistujúca infekcia) sa hodnotila v štúdiu HPV-008 pre 12 onkogénnych typov HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke. Štúdia nebola určená na hodnotenie účinnosti proti ochoreniu spôsobenému konkrétnym typom HPV. Analýza primárneho koncového ukazovateľa nebola presne interpretovaná z dôvodu mnohonásobných koinfekcií v CIN2 + léziách. Na rozdiel od histopatologických koncových ukazovateľov, virologické koncové ukazovatele boli u mnohonásobných infekcií presnejšie.

Pri HPV-31, 33 a 45 sa preukázala konzistentná skrížená ochrana pred 6-mesačnou perzistujúcou infekciou a CIN2+, ktoré boli koncovými ukazovateľmi, vo všetkých sledovaných kohortách.

Účinnosť očkovacej látky proti 6-mesačnej perzistujúcej infekcii a CIN2+, priradená k jednotlivým typom HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, zistená na konci štúdie je zobrazená v tabuľke 6 (ATP kohorta).

**Tabuľka 6: Účinnosť očkovacej látky proti onkogénnym HPV typom, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke**

HPV typ	ATP <sup>(1)</sup>					
	6-mesačná perzistujúca infekcia			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% Účinnosť (95 % CI)	Cervari x	Kontrola	% Účinnosť (95 % CI)
	n	n		n	n	
<b>Typy príbuzné s HPV-16 (druhy 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>Typy príbuzné s HPV-18 (druhy 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>Iné typy</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= počet prípadov						
<sup>(1)</sup> ATP: zahŕňa ženy, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky, boli DNA negatívne v 0. mesiaci a v 6. mesiaci na relevantné typy HPV.						
Boli vypočítané hranice intervalu spoľahlivosti (CI) týkajúce sa účinnosti očkovacej látky. Ak sa objavuje hodnota nula, t. j. keď dolná hranica CI je < 0, účinnosť sa nepovažuje za štatisticky významnú.						
Účinnosť proti CIN3 sa preukázala iba pri HPV-31 a nepreukázala sa ochrana pred AIS pri žiadnom z typov HPV.						

#### Klinická účinnosť u žien vo veku 26 a viac rokov

Účinnosť Cervarixu sa hodnotila v dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdii III. fázy (HPV-015), ktorá zahŕňala celkovo 5 778 žien vo veku 26 - 72 rokov (medián: 37,0 rokov). Štúdia sa uskutočnila v Severnej Amerike, Latinskej Amerike, Pacifickej Ázii a v Európe. Záverečná analýza sa vykonala na konci štúdie, 7 rokov po podaní 1. dávky očkovacej látky.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola kombinácia virologického a histopatologického koncového ukazovateľa: 6-mesačná perzistujúca infekcia súvisiaca s HPV-16/18 a/alebo CIN1+. Primárne analýzy účinnosti sa vykonali v ATP kohorte určenej na hodnotenie účinnosti a v TVC kohorte, ktorá zahŕňala podskupinu až 15 % žien s infekciou alebo ochorením súvisiacimi s HPV (definované ako nálezy v stere z krčka maternice mimo normy pri dvoch alebo viacerých po sebe vykonaných

vyšetreniach, nálezy kolposkopie alebo biopsie mimo normy, alebo liečba krčka maternice po cytologických alebo kolposkopických nálezoch mimo normy). Zahrnutie tejto podskupiny umožnilo zhodnotiť profylaktickú účinnosť v populácii, ktorá sa považuje za reprezentatívnu pre ženy z bežnej klinickej praxe, pretože dospelé ženy sú zvyčajne cieľovou vekovou skupinou, v ktorej sa vykonáva skriningové vyšetrenie krčka maternice.

Účinnosť očkovacej látky zistená na konci štúdie je zhrnutá v nasledujúcej tabuľke.

K dispozícii nie sú dôkazy o tom, či je prevencia perzistujúcej infekcie, ktorá trvá najmenej 6 mesiacov, relevantným náhradným markerom na prevenciu karcinómu krčka maternice u žien vo veku 26 a viac rokov.

**Tabuľka 7: Účinnosť očkovacej látky zistená na konci štúdie HPV-015**

Koncový ukazovateľ	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix n/N	Kontrola n/N	% účinnosť (96,2% CI)	Cervarix n/N	Kontrola n/N	% účinnosť (96,2% CI)
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI a/alebo CIN1+	7/1 852	71/1 818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1 815	67/1 786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2 762	180/2 775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1 852	6/1 818	83,7 % (< 0,0; 99,7)	33/2 733	51/2 735	35,8 % (< 0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1 852	47/1 818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2 727	114/2 732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI len u osôb séro- pozitívnych pri začiatočnom vyšetrení	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Účinnosť skríženej ochrany</b>						
HPV-31 6MPI	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 6MPI	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= počet osôb v každej skupine  n= počet osôb, ktoré hlásili najmenej jednu udalosť v každej skupine  6M PI = 6-mesačná perzistujúca infekcia  CI = Interval spoľahlivosti  ASC-US= atypické bunky neurčitého významu (cytologický nález mimo normy)  <sup>(1)</sup> 3 dávky očkovacej látky, DNA negatívny a séronegatívny stav v 0. mesiaci (ak nebolo inak špecifikované) a DNA negatívny stav v 6. mesiaci na relevantný HPV typ (HPV-16 a/alebo HPV-18)  <sup>(2)</sup> najmenej jedna dávka očkovacej látky, bez ohľadu na HPV DNA stav a sérologický stav v 0. mesiaci (ak nebolo inak špecifikované). Zahŕňa 15 % osôb s HPV ochorením/infekciou v predchádzajúcej anamnéze</p>						

Účinnosť proti nálezu  $\geq$  ASC-US (cytologický nález mimo normy) súvisiacemu s onkogénnymi HPV typmi, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, bola 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Účinnosť proti CIN1+, bez ohľadu na HPV typ zistený v lézii, bola 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nebola preukázaná ochrana pred ochorením spôsobeným HPV u osôb vo veku 25 a viac rokov, ktoré boli HPV DNA pozitívne a/alebo mali cytologický nález mimo normy už pri zaradení do štúdie.

### Imunogenita

#### Imunitná odpoveď na Cervarix po primárnej očkovacej schéme

Pre očkovacie látky proti HPV nebola stanovená minimálna hladina protektívnych protilátok proti CIN 2. alebo 3. stupňa alebo proti perzistujúcej infekcii súvisiacej s typmi HPV obsiahnutými v tejto očkovacej látke.

Protilátková odpoveď proti HPV-16 a HPV-18 sa merala priamo pomocou typovo špecifického testu ELISA (verzia 2, MedImmune methodology, upravená podľa GSK), u ktorého sa dokázala korelácia s neutralizačným testom založeným na pseudoviriónoch (PBNA).

Imunogenita vyvolaná tromi dávkami Cervarixu sa hodnotila u 5 465 žien vo veku od 9 do 55 rokov a u viac ako 800 mužov vo veku od 10 do 18 rokov.

V klinických štúdiách dosiahlo viac ako 99 % pôvodne séronegatívnych osôb sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 mesiac po tretej dávke. Očkovacou látkou vyvolané geometrické priemery titrov (GMT) protilátok IgG značne prevyšovali titre protilátok IgG pozorované u žien infikovaných v predchádzajúcom období, ale ktoré sa zbavili infekcie HPV (prirodzená infekcia). Pôvodne séropozitívne a séronegatívne osoby dosiahli po očkovaní podobné titre protilátok.

#### Perzistencia imunitnej odpovede na Cervarix

Štúdia 001/007, ktorá zahŕňala ženy vo veku od 15 do 25 rokov v čase očkovania, hodnotila imunitnú odpoveď proti HPV-16 a HPV-18 až do 76 mesiacov po podaní prvej dávky očkovacej látky.

V štúdiu 023 (podskupina štúdie 001/007) sa naďalej hodnotila imunitná odpoveď až 113 mesiacov. 92 osôb v skupine s očkovacou látkou malo údaje o imunogenite v období [M107-M113] po prvej dávke očkovacej látky s priemerným sledovaním až 8,9 roka. Z týchto osôb, 100 % (95 % CI: 96,1;100) zostalo séropozitívnych na HPV-16 a HPV-18 v teste ELISA.

Očkovacou látkou vyvolané GMT protilátok IgG proti HPV-16 aj HPV-18 dosiahli maximálne hodnoty v 7. mesiaci a potom klesali až do dosiahnutia ustáleného stavu, a to od 18. mesiaca do obdobia [M107-M113] boli GMT protilátok stanovené testom ELISA proti HPV-16 aj HPV-18 stále najmenej 10-násobne vyššie ako GMT stanovené testom ELISA spozorované u žien, ktoré sa zbavili pôvodnej infekcie HPV.

V štúdiu 008 bola imunogenita až do 48. mesiaca podobná odpovedi pozorovanej v štúdiu 001. Podobný kinetický profil bol pozorovaný pri neutralizačných protilátkach.

V ďalšej klinickej štúdiu (štúdia 014) vykonanej u žien vo veku 15 až 55 rokov dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 po tretej dávke (v 7. mesiaci). GMT protilátok však boli nižšie u žien starších ako 25 rokov. 470 osôb (142 vo veku 15 - 25 rokov, 172 vo veku 26 - 45 rokov a 156 vo veku 46 - 55 rokov), ktoré dokončili štúdiu HPV-014 a absolvovali 3-dávkovú schému, bolo sledovaných až 10 rokov v predĺžení štúdie označenej ako HPV-060. Desať rokov po podaní prvej dávky zostalo 100 % osôb v skupine 15- až 25-ročných, 99,2 % v skupine 26- až 45-ročných a 96,3 % v skupine 46- až 55-ročných séropozitívnymi na HPV-16 a 99,2 %, 93,7 % a 83,8 % v uvedenom poradí zostalo séropozitívnymi na HPV-18. Vo všetkých vekových skupinách zostali GMT protilátok proti HPV-16 najmenej 5- až 32-násobne vyššie a GMT protilátok proti HPV-18

najmenej 3- až 14-násobne vyššie ako hladiny protilátok vytvorené proti obidvom antigénom u žien, ktoré prekonali prirodzenú infekciu.

#### Dôkaz anamnestickéj (imunitná pamäť) odpovede

V štúdiu 024 (podskupina štúdie 001/007) bola podaná provokačná dávka Cervarixu 65 osobám v priemernom intervale 6,8 roka po podaní prvej dávky očkovacej látky. Anamnestická imunitná odpoveď na HPV-16 a HPV-18 (podľa ELISA) sa pozorovala jeden týždeň a jeden mesiac po provokačnej dávke. GMT jeden mesiac po provokačnej dávke prekročili tie, ktoré boli pozorované jeden mesiac po primárnom 3-dávkovom očkovaní.

#### Prekľnutie účinnosti Cervarixu od mladých dospelých žien k dospievajúcim

V súhrnnej analýze (HPV-029,-30 & -48) sa zistilo, že po podaní tretej dávky (v 7. mesiaci) dosiahlo 99,7 % dievčat vo veku 9 rokov sérokonverziu proti HPV typu 16 a 100 % z nich dosiahlo sérokonverziu proti HPV typu 18, pričom GMT bol minimálne 1,4-násobne vyšší ako u dievčat vo veku 10 – 14 rokov a 2,4-násobne vyšší ako u žien vo veku 15 až 25 rokov.

V dvoch klinických štúdiách (HPV-012 & -013) vykonaných u dievčat vo veku 10 až 14 rokov dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 po tretej dávke (v 7. mesiaci) s GMT protilátok aspoň 2-násobne vyššími v porovnaní so ženami vo veku 15 až 25 rokov.

V klinických skúšaniach (HPV-070 a HPV-048) vykonaných u dievčat vo veku 9 až 14 rokov, ktoré absolvovali 2-dávkovú schému (0-6 mesiacov alebo 0-12 mesiacov) a u mladých žien vo veku 15 - 25 rokov, ktoré dostali Cervarix podľa štandardnej schémy 0-1-6 mesiacov, dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 jeden mesiac po druhej dávke. Imunitná odpoveď po 2 dávkach u žien vo veku 9 až 14 rokov bola noninferiorna oproti odpovedi po 3 dávkach u žien vo veku 15 až 25 rokov.

Na základe týchto údajov o imunogenite je odvodená účinnosť Cervarixu pre vek 9 až 14 rokov.

#### Pretrvávanie imunitnej odpovede u žien vo veku 26 a viac rokov

V štúdiu III. fázy (HPV-015) so ženami vo veku 26 a viac rokov dosiahli všetky osoby sérokonverziu jeden mesiac po podaní tretej dávky. Pri hodnotení v 84. mesiaci, t. j. 78 mesiacov po dokončení celej očkovacej schémy, sa zistilo, že 99,3 % a 95,9 % pôvodne séronegatívnych žien zostalo séropozitívnymi na protilátky proti HPV-16 a proti HPV-18 v uvedenom poradí. Všetky pôvodne séropozitívne ženy zostali séropozitívne na protilátky proti HPV-16 aj proti HPV-18. Titre protilátok dosiahli maximálne hodnoty v 7. mesiaci a potom postupne klesali až do 18. mesiaca a stabilizovali sa, pričom ustálený stav dosiahli do 84. mesiaca.

#### Imunogenita u mužov vo veku od 10 do 18 rokov

Imunogenita u mužov sa hodnotila v 2 klinických skúšaniach HPV-011 (N = 173) a HPV-040 (N = 556). Údaje preukázali porovnateľnú imunogenitu u mužov a žien. V štúdiu HPV-011 dosiahli všetky osoby sérokonverziu proti HPV typu 16 aj 18 a GMT protilátok neboli noninferiorne oproti GMT protilátok pozorovaným u žien vo veku od 15 do 25 rokov v štúdiu HPV-012.

#### Prekľnutie klinickej účinnosti na lézie a karcinómy anusu

Neuskutočnila sa žiadna štúdia overujúca účinnosť Cervarixu proti premalígnym léziám anusu. Štúdie vykonané u dievčat vo veku od 9 do 14 rokov (štúdia HPV-071) a u žien vo veku od 18 do 45 rokov (štúdia HPV-010) však konzistentne preukázali vyššiu imunitnú odpoveď pri Cervarixe ako pri porovnávacej očkovacej látke, pre ktorú sú údaje o účinnosti proti premalígnym léziám anusu jednoznačné a preukázali ochranu.

#### Imunogenita u žien infikovaných HIV



Dve klinické štúdie hodnotili bezpečnosť a imunogenitu Cervarixu:

1. V štúdiu HPV-020, ktorá sa uskutočnila v Južnej Afrike, bol Cervarix podaný 22 osobám neinfikovaným HIV a 42 osobám infikovaným vírusom HIV (v klinickom štádiu 1 podľa WHO; ATP kohorta určená pre analýzu imunogenity).
2. Štúdia HPV-019 bola komparatívna štúdia s Cervarixom a kvadrivalentnou očkovacou látkou proti HPV, ktorá sa uskutočnila u 289 (ATP kohorta = 157) žien neinfikovaných HIV a u 257 (ATP kohorta = 166) žien infikovaných HIV, ktoré boli vo veku 15 - 25 rokov, v Brazílii, v Estónsku, v Indii a v Thajsku.

V oboch štúdiách sa vyžadovalo, aby pri vstupe do štúdie osoby infikované HIV: boli asymptomatické bez ohľadu na ich predchádzajúce klinické štádium; mali nedetegovateľnú vírusovú záťaž (t. j. vírusová záťaž < 400 kópií/ml) počas aspoň šiestich mesiacov, ak dostávali antiretrovírusovú liečbu (antiretroviral therapy, ART) (HPV-020) alebo vysoko účinnú antiretrovírusovú liečbu (highly active antiretroviral therapy, HAART) počas aspoň jedného roka (HPV-019); nemali diagnostikovanú aktívnu tuberkulózu (TB) alebo neboli liečené na TB; iba v štúdiu HPV-019 museli mať počet CD4 buniek > 350 buniek/mm<sup>3</sup>.

V oboch štúdiách bola v ATP kohorte miera sérokonverzie (v 7. mesiaci) u osôb infikovaných HIV, ktorým bol podaný Cervarix, 100 % proti obovom antigénom. V štúdiu HPV-019 v 24. mesiaci po očkovaní Cervarixom bola miera séropozitivity 100 % pre protilátky proti HPV-16 a > 96 % pre protilátky proti HPV-18, pričom geometrický priemer koncentrácií (Geometric Mean Concentration, GMC) protilátok bol 12-násobne vyšší ako odpoveď na prirodzenú infekciu HPV.

V oboch štúdiách sa GMC protilátok zdal byť nižší u osôb infikovaných HIV ako u HIV-negatívnych osôb (neprekývajúci sa 95 % interval spoľahlivosti). V štúdiu HPV-019 bola u osôb infikovaných HIV v 7. mesiaci preukázaná superiorita imunitných odpovedí (pomery GMC neutralizačných protilátok) na antigén HPV-16 aj na antigén HPV-18 pri Cervarixe v porovnaní s kvadrivalentnou očkovacou látkou proti HPV. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Neexistujú žiadne klinické údaje o účinnosti týkajúce sa ochrany pred perzistujúcou infekciou alebo prekanceróznymi léziami u žien infikovaných HIV.

Pozorovaný profil reaktogenity a bezpečnosti Cervarixu u žien infikovaných HIV sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom u zdravých osôb (pozri časť 4.8).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancie, fertility, embryofetálnej a postnatálnej toxicity (až do konca obdobia laktácie) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Sérologické údaje naznačujú prenos protilátok proti HPV-16 a HPV-18 cez mlieko počas obdobia laktácie u potkanov. Nie je však známe, či sa protilátky, ktorých tvorbu navodila očkovacia látka, vylučujú do ľudského materského mlieka.

# 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)

Voda na injekcie

Adjuvanty, pozri časť 2.

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

Cervarix sa má podať ihneď po vybratí z chladničky.

Preukázala sa však stabilita očkovacej látky, keď sa uchovávala mimo chladničky počas najviac 3 dní pri teplotách v rozmedzí 8 °C a 25 °C alebo počas najviac 1 dňa pri teplotách v rozmedzí 25 °C a 37 °C. Ak sa očkovacia látka nepoužije na konci tejto doby, má sa zlikvidovať.

#### Viacdávková injekčná liekovka

Po prvom otvorení sa odporúča okamžité použitie. Ak sa očkovacia látka nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke (2°C - 8°C). Ak sa nepoužije do 6 hodín, má sa zlikvidovať.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### Viacdávková injekčná liekovka

Uchovávanie po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Naplnená injekčná striekačka

0,5 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (butylkaučuk) a gumeným uzáverom na hrote. Veľkosti balenia po 1 a 10, s ihlami alebo bez nich.

#### Injekčná liekovka

0,5 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) pre 1 dávku so zátkou (butylkaučuk). Veľkosti balenia po 1, 10 a 100.

#### Viacdávková injekčná liekovka

1 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo typu I) pre 2 dávky so zátkou (butylkaučuk). Veľkosti balenia po 1, 10 a 100.

Uzáver na hrote a gumená piestová zátku naplnenej injekčnej striekačky a zátku injekčnej liekovky sú vyrobené zo syntetického kaučuku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

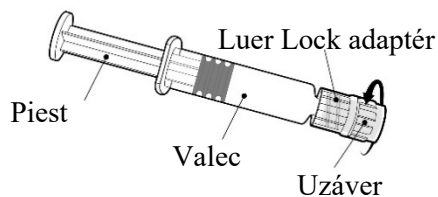
#### Naplnená injekčná striekačka

Počas uchovávaní injekčnej striekačky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia.

Pred podaním sa musí obsah injekčnej striekačky, pred pretrepaním aj po ňom, opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte.

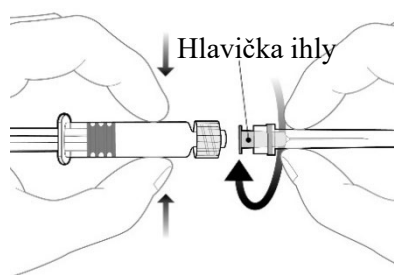
Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať.

## Návod pre naplnení injekčnú striekačku



Držte injekčnú striekačku za valec, nie za piest.

Odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky tak, že ho otočíte proti smeru hodinových ručičiek.



Pripojte ihlu tak, že priložíte jej hlavičku k Luer Lock adaptéru a otočíte ju o štvrt' otáčky v smere hodinových ručičiek, až kým nepocítite, že sa uzamkne.

Nevytáhuje piest injekčnej striekačky von z valca. Ak sa to stane, očkovaciu látku nepodávajte.

### Injekčná liekovka

Počas uchovávania injekčnej liekovky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia.

Pred podaním sa musí obsah injekčnej liekovky, pred pretrepaním aj po ňom, opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte.

Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať.

### Viacdávková injekčná liekovka

Počas uchovávania injekčnej liekovky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia.

Pred podaním sa musí obsah injekčnej liekovky, pred pretrepaním aj po ňom, opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte.

Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať.

Pri použití viacdávkovej injekčnej liekovky sa má každá 0,5 ml dávka odobrať pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky; majú sa dodržať opatrenia na zabránenie kontaminácie obsahu.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Naplnená injekčná striekačka

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

### Injekčná liekovka

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

### Viacdávková injekčná liekovka

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2007.  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2012.

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

DD/MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácia rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
JEDNODÁVKOVÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA, BALENIE S 1, 10, 100 KS**

**1. NÁZOV LIEKU**

Cervarix injekčná suspenzia v injekčnej liekovke  
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

**2. LIEČIVÁ**

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

L1 proteín HPV typu 16 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
L1 proteín HPV typu 18 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup> s adjuvantom AS04 obsahujúcim: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramov
--	----------------

<sup>2</sup> adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH) <sub>3</sub> )	celkovo 0,5 miligramu Al <sup>3+</sup>
---	--

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Chlorid sodný  
Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného  
Voda na injekcie

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčná suspenzia  
1 injekčná liekovka  
1 dávka (0,5 ml)

10 injekčných liekoviek  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

100 injekčných liekoviek  
100 x 1 dávka (0,5 ml)

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na vnútro svalové použitie  
Pred použitím pretrepte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke  
Neuchovávajte v mrazničke  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/419/001 - balenie s 1 ks  
EU/1/07/419/002 - balenie s 10 ks  
EU/1/07/419/003 - balenie so 100 ks

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VIACDÁVKOVÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA, BALENIE S 1, 10, 100 KS**

**1. NÁZOV LIEKU**

Cervarix injekčná suspenzia, viacdávkové balenie  
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

**2. LIEČIVÁ**

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

L1 proteín HPV typu 16 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
L1 proteín HPV typu 18 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup> s adjuvantom AS04 obsahujúcim: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramov
--	----------------

<sup>2</sup> adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH) <sub>3</sub> )	celkovo 0,5 miligramu Al <sup>3+</sup>
---	--

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Chlorid sodný  
Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného  
Voda na injekcie

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčná suspenzia  
1 viacdávková injekčná liekovka  
2 dávky (1 ml)

10 viacdávkových injekčných liekoviek  
10 x 2 dávky (1 ml)

100 viacdávkových injekčných liekoviek  
100 x 2 dávky (1 ml)

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na vnútro svalové použitie  
Pred použitím pretrepte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení použite okamžite alebo do 6 hodín, ak sa očkovacia látka uchováva v chladničke

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke  
Neuchovávajte v mrazničke  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/419/010 - balenie s 1 ks  
EU/1/07/419/011 - balenie s 10 ks  
EU/1/07/419/012 - balenie so 100 ks

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA S IHLOU ALEBO BEZ IHLY, BALENIE S 1, 10 KS**

**1. NÁZOV LIEKU**

Cervarix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke  
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

**2. LIEČIVÁ**

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

L1 proteín HPV typu 16 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov
L1 proteín HPV typu 18 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramov

<sup>1</sup> s adjuvantom AS04 obsahujúcim: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramov
--	----------------

<sup>2</sup> adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH) <sub>3</sub> )	celkovo 0,5 miligramu Al <sup>3+</sup>
---	--

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Chlorid sodný  
Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného  
Voda na injekcie

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke  
1 naplnená injekčná striekačka  
1 dávka (0,5 ml)

10 naplnených injekčných striekačiek  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

1 naplnená injekčná striekačka + 1 ihla  
1 dávka (0,5 ml)

10 naplnených injekčných striekačiek + 10 ihliel  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

1 naplnená injekčná striekačka + 2 ihly  
1 dávka (0,5 ml)

10 naplnených injekčných striekačiek + 20 ihliel  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

## **5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na vnútro svalové použitie  
Pred použitím pretrepte

## **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

## **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke  
Neuchovávajte v mrazničke  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/419/008 - balenie s 1 ks bez ihly  
EU/1/07/419/009 - balenie s 10 ks bez ihly  
EU/1/07/419/004 - balenie s 1 ks s 1 ihlou  
EU/1/07/419/006 - balenie s 10 ks s 10 ihlami  
EU/1/07/419/005 - balenie s 1 ks s 2 ihlami  
EU/1/07/419/007 - balenie s 10 ks s 20 ihlami

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:



**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKO NA JEDNODÁVKOVEJ INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Cervarix  
Injekčná suspenzia

i.m.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

1 dávka (0,5 ml)

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKO NA VIACDÁVKOVEJ INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Cervarix  
Injekčná suspenzia

i.m.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

2 dávky (1 ml)

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKO NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Cervarix  
Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke

i.m.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

1 dávka (0,5 ml)

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Cervarix injekčná suspenzia v injekčnej liekovke

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete dostávať túto očkovaciu látku, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Cervarix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix
3. Ako sa Cervarix podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cervarix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Cervarix a na čo sa používa**

Cervarix je očkovacia látka určená na ochranu vo veku od 9 rokov pred ochoreniami spôsobenými infekciou ľudským papilomavírusom (HPV).

Tieto ochorenia zahŕňajú:

- rakovinu krčka maternice (zhubný nádor krčka maternice, t. j. spodnej časti tela maternice) a rakovinu anusu (análneho otvoru),
- predrakovinové lézie krčka maternice, vonkajších pohlavných orgánov, pošvy a anusu (zmeny buniek pohlavných orgánov alebo anusu, pri ktorých existuje riziko, že sa zmenia na zhubný nádor).

Typy ľudského papilomavírusu (HPV) obsiahnuté v očkovacej látke (HPV typy 16 a 18) sú zodpovedné za približne 70 % zhubných nádorov krčka maternice, 90 % zhubných nádorov anusu, 70 % predrakovinových lézií vonkajších pohlavných orgánov a pošvy súvisiacich s HPV a 78 % predrakovinových lézií anusu súvisiacich s HPV. Iné HPV typy môžu tiež spôsobiť zhubné nádory v anogenitálnej oblasti. Cervarix nechráni pred všetkými HPV typmi.

Keď sú žena alebo muž očkovaní Cervarixom, imunitný systém (prirodzený obranný systém tela) si vytvorí protilátky proti HPV typu 16 a 18.

Cervarix nie je infekčný, a preto nemôže spôsobiť ochorenia súvisiace s HPV.

Cervarix sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV, ktoré sú v čase očkovania už prítomné.

Cervarix sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix

### Cervarix sa nesmie podať:

- ak ste alergický na niektoré z liečiv alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto očkovacej látky (uvedených v časti 6). Znaky alergickej reakcie môžu zahŕňať svrbivú kožnú vyrážku, namáhavé dýchanie a opuch tváre alebo jazyka.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Cervarix, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte problémy s krvácaním alebo sa vám ľahko robia modriny.
- ak máte nejaké ochorenie, ktoré znižuje vašu odolnosť voči infekcii ako je infekcia HIV.
- ak máte závažnú infekciu s vysokou teplotou. Môže byť potrebné odložiť očkovanie až do uzdravenia. Slabá infekcia, ako napríklad nádcha, by nemala byť problémom, ale najskôr sa porozprávajte s lekárom.

Po vpíchnutí ihly, alebo dokonca aj pred jej vpíchnutím, môže dôjsť k omdlietiu (väčšinou u dospievajúcich). Preto povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti pri injekcii omdleli.

Tak ako je tomu pri všetkých očkovacích látkach, Cervarix nemusí úplne ochrániť všetkých ľudí, ktorí sú očkovaní.

Cervarix nechráni ľudí pred ochoreniami spôsobenými infekciou HPV typu 16 alebo 18, ak sú v čase očkovania už nakazení ľudským papilomavírusom typu 16 alebo 18.

Aj keď vás očkovanie môže ochrániť pred rakovinou krčka maternice, nenahrádza pravidelné skriningové vyšetrenie krčka maternice. Naďalej sa musíte riadiť odporúčaním vášho lekára týkajúcim sa steru z krčka maternice/Pap testu (test na zistenie zmien v bunkách krčka maternice spôsobených infekciou HPV) a preventívnych a ochranných opatrení.

Keďže Cervarix nechráni pred všetkými typmi ľudského papilomavírusu, musí sa pokračovať v používaní vhodných opatrení proti nakazeniu sa HPV a pohlavne prenosnými ochoreniami.

Cervarix nechráni pred inými ochoreniami, ktoré nie sú spôsobené ľudským papilomavírusom.

### Iné lieky a Cervarix

Cervarix sa môže podať s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky obsahujúcej diftériu (d), tetanus (T) a pertussis [acelulárna zložka] (pa) spolu s inaktivovaným vírusom poliomyelitídy (IPV) alebo bez neho, (dTpa, dTpa-IPV očkovacie látky), s kombinovanou očkovacou látkou proti hepatitíde A a hepatitíde B (Twinrix) alebo s očkovacou látkou proti hepatitíde B (Engerix B) alebo s očkovacou látkou proti meningokokom séro skupín A, C, W-135 a Y, konjugovaných na tetanový toxoid (MenACWY-TT), do odlišného miesta vpichu (do inej časti tela, napr. do druhého ramena) počas rovnakej návštevy.

Cervarix nemusí mať optimálny účinok, ak sa použije spolu s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém.

V klinických štúdiách perorálna antikoncepcia (napr. antikoncepčná tableta) neznížila ochranu dosiahnutú očkovaním Cervarixom.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, alebo ste v poslednom čase dostali akúkoľvek inú očkovaciu látku, povedzte to svojmu lekárovi.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak otehotniete počas očkovacej schémy alebo ak sa pokúšate otehotnieť, odporúča sa odložiť alebo prerušiť očkovanie až do ukončenia tehotenstva.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaná táto očkovačiacia látka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Cervarix ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ale ak sa necítite dobre, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### **Cervarix obsahuje chlorid sodný**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako sa Cervarix podáva**

### **Ako sa očkovačiacia látka podáva**

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá Cervarix ako injekciu do svalu hornej časti ramena.

### **Koľko dávok sa podáva**

Cervarix je určený na použitie vo veku od 9 a viac rokov.

Celkový počet injekcií bude závisieť od vášho veku v čase prvej injekcie.

#### Ak máte vek medzi 9 a 14 rokmi

dostanete 2 injekcie:

Prvá injekcia: vo zvolenom termíne

Druhá injekcia: podá sa 5 mesiacov po prvej injekcii a najneskôr do 13. mesiaca po prvej injekcii

#### Ak máte 15 alebo viac rokov

dostanete 3 injekcie:

Prvá injekcia: vo zvolenom termíne

Druhá injekcia: 1 mesiac po prvej injekcii

Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

V prípade potreby môže byť očkovačiacia schéma flexibilnejšia. Ak chcete viac informácií, porozprávajte sa, prosím, so svojím lekárom.

Po podaní prvej dávky Cervarixu sa odporúča, aby sa Cervarix (a nie iná očkovačiacia látka proti HPV) podával v celej očkovačej schéme.

Cervarix sa neodporúča používať vo veku nižšom ako 9 rokov.

Očkovačiacia látka sa nikdy nesmie podať do žily.

### **Ak vynecháte dávku**

Je dôležité, aby ste dodržali pokyny vášho lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa následných návštev. Ak zabudnete prísť na ďalšiu návštevu vášho lekára v naplánovanom čase, poraďte sa so svojím lekárom o ďalšom postupe.

Ak nedokončíte celú očkovačiu schému (dve alebo tri injekcie v závislosti od vášho veku v čase očkovania), nemusí sa u vás vytvoriť najlepšia odpoveď na očkovanie a ochrana dosiahnutá očkovaním.



#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií s Cervarixom boli nasledovné:

- ◆ Veľmi časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 na 10 dávok očkovacej látky):
  - bolesť alebo nepohodlie v mieste vpichu
  - začervenanie alebo opuch v mieste vpichu
  - bolesť hlavy
- ◆ bolestivé svaly, citlivosť alebo slabosť svalov (ktorá nie je spôsobená cvičením)
- ◆ unavenosť
  
- ◆ Časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 10, ale u viac ako 1 na 100 dávok očkovacej látky):
  - ◆ žalúdočno-črevné príznaky zahŕňajúce nevoľnosť, vracanie, hnačku a bolesť brucha
  - ◆ svrbivá, červená kožná vyrážka, žihľavka (urtikária)
  - ◆ bolesť kĺbov
  - ◆ horúčka ( $\geq 38$  °C)
  
- ◆ Menej časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 100, ale u viac ako 1 na 1 000 dávok očkovacej látky):
  - ◆ infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla alebo priedušnice)
  - ◆ závrat
  - ◆ iné reakcie v mieste vpichu ako sú tvrdá zdurenina, trpnutie alebo znížená citlivosť.

Vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili počas používania Cervarixu zahŕňajú:

- alergické reakcie. Tieto možno rozpoznať ako:
  - svrbivú vyrážku na rukách a nohách,
  - opuch očí a tváre,
  - ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním,
  - náhly pokles krvného tlaku a stratu vedomia.Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytnú predtým, ako opustíte ordináciu lekára. Avšak, ak vaše dieťa bude mať akýkoľvek z týchto príznakov, musíte okamžite kontaktovať lekára.
- opuchnuté žľazy v krku, podpazuší alebo slabinách
- strata vedomia niekedy sprevádzaná trasením alebo stuhnutosťou.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Cervarix

Túto očkovaciu látku uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte túto očkovaciu látku po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C).  
Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Cervarix obsahuje

- Liečivá sú:

L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 16	20 mikrogramov
L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramov

<sup>1</sup>ľudský papilomavírus = HPV

<sup>2</sup>s adjuvantom AS04 obsahujúcim:

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

<sup>3</sup>adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)<sub>3</sub>) celkovo 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Ďalšie zložky sú chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) a voda na injekcie.

### Ako vyzerá Cervarix a obsah balenia

Injekčná suspenzia.

Cervarix je biela zakalená suspenzia.

Cervarix je dostupný v jednodávkových injekčných liekvočkách (0,5 ml) v baleniach s 1, 10 a 100 ks.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Cervarix sa má podať ihneď po vybratí z chladničky. Preukázala sa však stabilita očkovacej látky, keď sa uchovávala mimo chladničky počas najviac 3 dní pri teplotách v rozmedzí 8 °C a 25 °C alebo počas najviac 1 dňa pri teplotách v rozmedzí 25 °C a 37 °C. Ak sa očkovacia látka nepoužije na konci tejto doby, má sa zlikvidovať.

Počas uchovávania injekčnej liekovky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia.

Pred podaním sa musí obsah injekčnej liekovky, pred pretrepaním aj po ňom, vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte.

Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať.

Všetk nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## Písomná informácia pre používateľa

### Cervarix injekčná suspenzia, viacdávkové balenie

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete dostávať túto očkovaciu látku, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Cervarix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix
3. Ako sa Cervarix podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cervarix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Cervarix a na čo sa používa

Cervarix je očkovacia látka určená na ochranu vo veku od 9 rokov pred ochoreniami spôsobenými infekciou ľudským papilomavírusom (HPV).

Tieto ochorenia zahŕňajú:

- rakovinu krčka maternice (zhubný nádor krčka maternice, t. j. spodnej časti tela maternice) a rakovinu anusu (análneho otvoru),
- predrakovinové lézie krčka maternice, vonkajších pohlavných orgánov, pošvy a anusu (zmeny buniek pohlavných orgánov alebo anusu, pri ktorých existuje riziko, že sa zmenia na zhubný nádor).

Typy ľudského papilomavírusu (HPV) obsiahnuté v očkovacej látke (HPV typy 16 a 18) sú zodpovedné za približne 70 % zhubných nádorov krčka maternice, 90 % zhubných nádorov anusu, 70 % predrakovinových lézií vonkajších pohlavných orgánov a pošvy súvisiacich s HPV a 78 % predrakovinových lézií anusu súvisiacich s HPV. Iné HPV typy môžu tiež spôsobiť zhubné nádory v anogenitálnej oblasti. Cervarix nechráni pred všetkými HPV typmi.

Keď sú žena alebo muž očkovaní Cervarixom, imunitný systém (prirodzený obranný systém tela) si vytvorí protilátky proti HPV typu 16 a 18.

Cervarix nie je infekčný, a preto nemôže spôsobiť ochorenia súvisiace s HPV.

Cervarix sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV, ktoré sú v čase očkovania už prítomné.

Cervarix sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix

### Cervarix sa nesmie podať:

- ak ste alergický na niektoré z liečiv alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto očkovacej látky (uvedených v časti 6). Znaky alergickej reakcie môžu zahŕňať svrbivú kožnú vyrážku, namáhavé dýchanie a opuch tváre alebo jazyka.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Cervarix, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte problémy s krvácaním alebo sa vám ľahko robia modriny.
- ak máte nejaké ochorenie, ktoré znižuje vašu odolnosť voči infekcii ako je infekcia HIV.
- ak máte závažnú infekciu s vysokou teplotou. Môže byť potrebné odložiť očkovanie až do uzdravenia. Slabá infekcia, ako napríklad nádcha, by nemala byť problémom, ale najskôr sa porozprávajte s lekárom.

Po vpíchnutí ihly, alebo dokonca aj pred jej vpíchnutím, môže dôjsť k omdlietiu (väčšinou u dospievajúcich). Preto povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti pri injekcii omdleli.

Tak ako je tomu pri všetkých očkovacích látkach, Cervarix nemusí úplne ochrániť všetkých ľudí, ktorí sú očkovaní.

Cervarix nechráni ľudí pred ochoreniami spôsobenými infekciou HPV typu 16 alebo 18, ak sú v čase očkovania už nakazení ľudským papilomavírusom typu 16 alebo 18.

Aj keď vás očkovanie môže ochrániť pred rakovinou krčka maternice, nenahrádza pravidelné skriningové vyšetrenie krčka maternice. Naďalej sa musíte riadiť odporúčaním vášho lekára týkajúcim sa steru z krčka maternice/Pap testu (test na zistenie zmien v bunkách krčka maternice spôsobených infekciou HPV) a preventívnych a ochranných opatrení.

Keďže Cervarix nechráni pred všetkými typmi ľudského papilomavírusu, musí sa pokračovať v používaní vhodných opatrení proti nakazeniu sa HPV a pohlavne prenosnými ochoreniami.

Cervarix nechráni pred inými ochoreniami, ktoré nie sú spôsobené ľudským papilomavírusom.

### Iné lieky a Cervarix

Cervarix sa môže podať s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky obsahujúcej diftériu (d), tetanus (T) a pertussis [acelulárna zložka] (pa) spolu s inaktivovaným vírusom poliomyelitídy (IPV) alebo bez neho, (dTpa, dTpa-IPV očkovacie látky), s kombinovanou očkovacou látkou proti hepatitíde A a hepatitíde B (Twinrix) alebo s očkovacou látkou proti hepatitíde B (Engerix B), alebo s očkovacou látkou proti meningokokom séro skupín A, C, W-135 a Y, konjugovaných na tetanový toxoid (MenACWY-TT), do odlišného miesta vpichu (do inej časti tela, napr. do druhého ramena) počas rovnakej návštevy.

Cervarix nemusí mať optimálny účinok, ak sa použije spolu s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém.

V klinických štúdiách perorálna antikoncepcia (napr. antikoncepčná tableta) neznížila ochranu dosiahnutú očkovaním Cervarixom.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, alebo ste v poslednom čase dostali akúkoľvek inú očkovaciu látku, povedzte to svojmu lekárovi.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak otehotniete počas očkovacej schémy alebo ak sa pokúšate otehotnieť, odporúča sa odložiť alebo prerušiť očkovanie až do ukončenia tehotenstva.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaná táto očkovacia látka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Cervarix ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ale ak sa necítite dobre, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### **Cervarix obsahuje chlorid sodný**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako sa Cervarix podáva**

### **Ako sa očkovacia látka podáva**

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá Cervarix ako injekciu do svalu hornej časti ramena.

### **Koľko dávok sa podáva**

Cervarix je určený na použitie vo veku od 9 a viac rokov.

Celkový počet injekcií bude závisieť od vášho veku v čase prvej injekcie.

#### Ak máte vek medzi 9 a 14 rokmi

dostanete 2 injekcie:

Prvá injekcia: vo zvolenom termíne

Druhá injekcia: podá sa 5 mesiacov po prvej injekcii a najneskôr do 13. mesiaca po prvej injekcii

#### Ak máte 15 alebo viac rokov

dostanete 3 injekcie:

Prvá injekcia: vo zvolenom termíne

Druhá injekcia: 1 mesiac po prvej injekcii

Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

V prípade potreby môže byť očkovacia schéma flexibilnejšia. Ak chcete viac informácií, porozprávajte sa, prosím, so svojím lekárom.

Po podaní prvej dávky Cervarixu sa odporúča, aby sa Cervarix (a nie iná očkovacia látka proti HPV) podával v celej očkovacej schéme.

Cervarix sa neodporúča používať vo veku nižšom ako 9 rokov.

Očkovacia látka sa nikdy nesmie podať do žily.

### **Ak vynecháte dávku**

Je dôležité, aby ste dodržali pokyny vášho lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa následných návštev. Ak zabudnete prísť na ďalšiu návštevu vášho lekára v naplánovanom čase, poraďte sa so svojím lekárom o ďalšom postupe.

Ak nedokončíte celú očkovaciu schému (dve alebo tri injekcie v závislosti od vášho veku v čase očkovania), nemusí sa u vás vytvoriť najlepšia odpoveď na očkovanie a ochrana dosiahnutá očkovaním.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj táto očkovačacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií s Cervarixom boli nasledovné:

- ◆ Veľmi časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 na 10 dávok očkovačej látky):
  - bolesť alebo nepohodlie v mieste vpichu
  - začervenanie alebo opuch v mieste vpichu
  - bolesť hlavy
- ◆ bolestivé svaly, citlivosť alebo slabosť svalov (ktorá nie je spôsobená cvičením)
- ◆ unavenosť
  
- ◆ Časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 10, ale u viac ako 1 na 100 dávok očkovačej látky):
  - ◆ žalúdočno-črevné príznaky zahŕňajúce nevoľnosť, vracanie, hnačku a bolesť brucha
  - ◆ svrbivá, červená kožná vyrážka, žihľavka (urtikária)
  - ◆ bolesť kĺbov
  - ◆ horúčka ( $\geq 38$  °C)
  
- ◆ Menej časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 100, ale u viac ako 1 na 1 000 dávok očkovačej látky):
  - ◆ infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla alebo priedušnice)
  - ◆ závrat
  - ◆ iné reakcie v mieste vpichu ako sú tvrdá zdurenina, trpnutie alebo znížená citlivosť.

Vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili počas používania Cervarixu zahŕňajú:

- alergické reakcie. Tieto možno rozpoznať ako:
  - svrbivú vyrážku na rukách a nohách,
  - opuch očí a tváre,
  - ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
  - náhly pokles krvného tlaku a stratu vedomia.Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytnú predtým, ako opustíte ordináciu lekára. Avšak, ak vaše dieťa bude mať akýkoľvek z týchto príznakov, musíte okamžite kontaktovať lekára.
- opuchnuté žľazy v krku, podpazuší alebo slabinách
- strata vedomia niekedy sprevádzaná trasením alebo stuhnutosťou.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Cervarix

Túto očkovačiacu látku uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte túto očkovačiacu látku po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C).  
Neuchovávajú v mrazničke.



Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení sa odporúča okamžité použitie. Ak sa očkovacia látka nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Ak sa nepoužije do 6 hodín, má sa zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Cervarix obsahuje

- Liečivá sú:

L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 16	20 mikrogramov
L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramov

<sup>1</sup>ľudský papilomavírus = HPV

<sup>2</sup>s adjuvantom AS04 obsahujúcim:

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

<sup>3</sup>adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)<sub>3</sub>) celkovo 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Ďalšie zložky sú chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) a voda na injekcie.

### Ako vyzerá Cervarix a obsah balenia

Injekčná suspenzia.

Cervarix je biela zakalená suspenzia.

Cervarix je dostupný v dvojdávkových injekčných liekovkách (1 ml) v baleniach s 1, 10 a 100 ks.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. +359 80018205

**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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Τηλ: +357 80070017

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

**Latvija**  
GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Cervarix sa má podať ihneď po vybratí z chladničky. Preukázala sa však stabilita očkovacej látky, keď sa uchovávala mimo chladničky počas najviac 3 dní pri teplotách v rozmedzí 8 °C a 25 °C alebo počas najviac 1 dňa pri teplotách v rozmedzí 25 °C a 37 °C. Ak sa očkovacia látka nepoužije na konci tejto doby, má sa zlikvidovať.

Počas uchovávania injekčnej liekovky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia.

Pred podaním sa musí obsah injekčnej liekovky, pred pretrepaním aj po ňom, vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte.

Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať.

Pri použití viacdávkovej injekčnej liekovky sa má každá 0,5 ml dávka odobrať pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky; majú sa dodržať opatrenia na zabránenie kontaminácie obsahu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## Písomná informácia pre používateľa

### Cervarix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typu 16, 18] (Rekombinantná, s adjuvantom, adsorbovaná)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete dostávať túto očkovaciu látku, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Cervarix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix
3. Ako sa Cervarix podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cervarix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Cervarix a na čo sa používa**

Cervarix je očkovacia látka určená na ochranu vo veku od 9 rokov pred ochoreniami spôsobenými infekciou ľudským papilomavírusom (HPV).

Tieto ochorenia zahŕňajú:

- rakovinu krčka maternice (zhubný nádor krčka maternice, t. j. spodnej časti tela maternice) a rakovinu anusu (análneho otvoru),
- predrakovinové lézie krčka maternice, vonkajších pohlavných orgánov, pošvy a anusu (zmeny buniek pohlavných orgánov alebo anusu, pri ktorých existuje riziko, že sa zmenia na zhubný nádor).

Typy ľudského papilomavírusu (HPV) obsiahnuté v očkovacej látke (HPV typy 16 a 18) sú zodpovedné za približne 70 % zhubných nádorov krčka maternice, 90 % zhubných nádorov anusu, 70 % predrakovinových lézií vonkajších pohlavných orgánov a pošvy súvisiacich s HPV a 78 % predrakovinových lézií anusu súvisiacich s HPV. Iné HPV typy môžu tiež spôsobiť zhubné nádory v anogenitálnej oblasti. Cervarix nechráni pred všetkými HPV typmi.

Keď sú žena alebo muž očkovaní Cervarixom, imunitný systém (prirodzený obranný systém tela) si vytvorí protilátky proti HPV typu 16 a 18.

Cervarix nie je infekčný, a preto nemôže spôsobiť ochorenia súvisiace s HPV.

Cervarix sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV, ktoré sú v čase očkovania už prítomné.

Cervarix sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Cervarix

### Cervarix sa nesmie podať:

- ak ste alergický na niektoré z liečiv alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto očkovacej látky (uvedených v časti 6). Znaky alergickej reakcie môžu zahŕňať svrbivú kožnú vyrážku, namáhavé dýchanie a opuch tváre alebo jazyka.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Cervarix, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte problémy s krvácaním alebo sa vám ľahko robia modriny.
- ak máte nejaké ochorenie, ktoré znižuje vašu odolnosť voči infekcii ako je infekcia HIV.
- ak máte závažnú infekciu s vysokou teplotou. Môže byť potrebné odložiť očkovanie až do uzdravenia. Slabá infekcia, ako napríklad nádcha, by nemala byť problémom, ale najskôr sa porozprávajte s lekárom.

Po vpíchnutí ihly, alebo dokonca aj pred jej vpíchnutím, môže dôjsť k omdlietiu (väčšinou u dospievajúcich). Preto povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti pri injekcii omdleli.

Tak ako je tomu pri všetkých očkovacích látkach, Cervarix nemusí úplne ochrániť všetkých ľudí, ktorí sú očkovaní.

Cervarix nechráni ľudí pred ochoreniami spôsobenými infekciou HPV typu 16 alebo 18, ak sú v čase očkovania už nakazení ľudským papilomavírusom typu 16 alebo 18.

Aj keď vás očkovanie môže ochrániť pred rakovinou krčka maternice, nenahrádza pravidelné skriningové vyšetrenie krčka maternice. Naďalej sa musíte riadiť odporúčaním vášho lekára týkajúcim sa steru z krčka maternice/Pap testu (test na zistenie zmien v bunkách krčka maternice spôsobených infekciou HPV) a preventívnych a ochranných opatrení.

Keďže Cervarix nechráni pred všetkými typmi ľudského papilomavírusu, musí sa pokračovať v používaní vhodných opatrení proti nakazeniu sa HPV a pohlavne prenosnými ochoreniami.

Cervarix nechráni pred inými ochoreniami, ktoré nie sú spôsobené ľudským papilomavírusom.

### Iné lieky a Cervarix

Cervarix sa môže podať s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky obsahujúcej diftériu (d), tetanus (T) a pertussis [acelulárna zložka] (pa) spolu s inaktivovaným vírusom poliomyelitídy (IPV) alebo bez neho, (dTpa, dTpa-IPV očkovacie látky), s kombinovanou očkovacou látkou proti hepatitíde A a hepatitíde B (Twinrix) alebo s očkovacou látkou proti hepatitíde B (Engerix B), alebo s očkovacou látkou proti meningokokom séro skupín A, C, W-135 a Y, konjugovaných na tetanový toxoid (MenACWY-TT), do odlišného miesta vpichu (do inej časti tela, napr. do druhého ramena) počas rovnakej návštevy.

Cervarix nemusí mať optimálny účinok, ak sa použije spolu s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém.

V klinických štúdiách perorálna antikoncepcia (napr. antikoncepčná tableta) neznížila ochranu dosiahnutú očkovaním Cervarixom.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, alebo ste v poslednom čase dostali akúkoľvek inú očkovaciu látku, povedzte to svojmu lekárovi.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak otehotniete počas očkovacej schémy alebo ak sa pokúšate otehotnieť, odporúča sa odložiť alebo prerušiť očkovanie až do ukončenia tehotenstva.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaná táto očkovacia látka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Cervarix ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ale ak sa necítite dobre, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### **Cervarix obsahuje chlorid sodný**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako sa Cervarix podáva**

### **Ako sa očkovacia látka podáva**

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá Cervarix ako injekciu do svalu hornej časti ramena.

### **Koľko dávok sa podáva**

Cervarix je určený na použitie vo veku od 9 a viac rokov.

Celkový počet injekcií bude závisieť od vášho veku v čase prvej injekcie.

#### Ak máte vek medzi 9 a 14 rokmi

dostanete 2 injekcie:

Prvá injekcia: vo zvolenom termíne

Druhá injekcia: podá sa 5 mesiacov po prvej injekcii a najneskôr do 13. mesiaca po prvej injekcii

#### Ak máte 15 alebo viac rokov

dostanete 3 injekcie:

Prvá injekcia: vo zvolenom termíne

Druhá injekcia: 1 mesiac po prvej injekcii

Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

V prípade potreby môže byť očkovacia schéma flexibilnejšia. Ak chcete viac informácií, porozprávajte sa, prosím, so svojím lekárom.

Po podaní prvej dávky Cervarixu sa odporúča, aby sa Cervarix (a nie iná očkovacia látka proti HPV) podával v celej očkovacej schéme.

Cervarix sa neodporúča používať vo veku nižšom ako 9 rokov.

Očkovacia látka sa nikdy nesmie podať do žily.

### **Ak vynecháte dávku**

Je dôležité, aby ste dodržali pokyny vášho lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa následných návštev. Ak zabudnete prísť na ďalšiu návštevu vášho lekára v naplánovanom čase, poraďte sa so svojím lekárom o ďalšom postupe.

Ak nedokončíte celú očkovaciu schému (dve alebo tri injekcie v závislosti od vášho veku v čase očkovania), nemusí sa u vás vytvoriť najlepšia odpoveď na očkovanie a ochrana dosiahnutá očkovaním.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií s Cervarixom boli nasledovné:

- ◆ Veľmi časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 na 10 dávok očkovacej látky): bolesť alebo nepohodlie v mieste vpichu, začervenanie alebo opuch v mieste vpichu, bolesť hlavy, bolestivé svaly, citlivosť alebo slabosť svalov (ktorá nie je spôsobená cvičením), unavenosť.
- ◆ Časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 10, ale u viac ako 1 na 100 dávok očkovacej látky): žalúdočno-črevné príznaky zahŕňajúce nevoľnosť, vracanie, hnačku a bolesť brucha, svrbivá, červená kožná vyrážka, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov, horúčka ( $\geq 38$  °C).
- ◆ Menej časté (vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako 1 na 100, ale u viac ako 1 na 1 000 dávok očkovacej látky): infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla alebo priedušnice), závrat, iné reakcie v mieste vpichu ako sú tvrdá zdurenina, trpnutie alebo znížená citlivosť.

Vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili počas používania Cervarixu zahŕňajú:

- alergické reakcie. Tieto možno rozpoznať ako:
  - svrbivú vyrážku na rukách a nohách,
  - opuch očí a tváre,
  - ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním,
  - náhly pokles krvného tlaku a stratu vedomia.Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytnú predtým, ako opustíte ordináciu lekára. Avšak, ak vaše dieťa bude mať akýkoľvek z týchto príznakov, musíte okamžite kontaktovať lekára.
- opuchnuté žľazy v krku, podpazuší alebo slabinách
- strata vedomia niekedy sprevádzaná trasením alebo stuhnutosťou.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Cervarix

Túto očkovaciu látku uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte túto očkovaciu látku po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Cervarix obsahuje

- Liečivá sú:

L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 16	20 mikrogramov
L1 proteín <sup>2,3,4</sup> ľudského papilomavírusu <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramov

<sup>1</sup>ľudský papilomavírus = HPV

<sup>2</sup>s adjuvantom AS04 obsahujúcim:

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

<sup>3</sup>adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)<sub>3</sub>) celkovo 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Ďalšie zložky sú chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) a voda na injekcie.

### Ako vyzerá Cervarix a obsah balenia

Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke.

Cervarix je biela zakalená suspenzia.

Cervarix je dostupný v naplnenej injekčnej striekačke s 1 dávkou, s oddelenými ihlami alebo bez nich, veľkosti balenia po 1 a 10.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

#### **Malta**



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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη SA  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: +31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

## Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

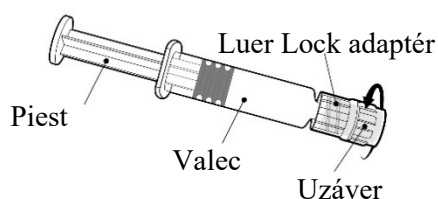
Cervarix sa má podať ihneď po vybratí z chladničky. Preukázala sa však stabilita očkovacej látky, keď sa uchovávala mimo chladničky počas najviac 3 dní pri teplotách v rozmedzí 8 °C a 25 °C alebo počas najviac 1 dňa pri teplotách v rozmedzí 25 °C a 37 °C. Ak sa očkovacia látka nepoužije na konci tejto doby, má sa zlikvidovať.

Počas uchovávania injekčnej striekačky sa môže vytvoriť jemný biely sediment a číry bezfarebný supernatant. Nepovažujú sa za znak znehodnotenia.

Pred podaním sa musí obsah injekčnej striekačky, pred pretrepaním aj po ňom, vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu očkovaciu látku zlikvidujte.

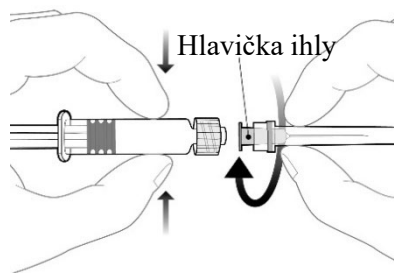
Pred použitím sa musí očkovacia látka dôkladne pretrepať.

### Návod pre naplnenú injekčnú striekačku



Držte injekčnú striekačku za valec, nie za piest.

Odskrutkujte uzáver injekčnej striekačky tak, že ho otočíte proti smeru hodinových ručičiek.



Pripojte ihlu tak, že priložíte jej hlavičku k Luer Lock adaptéru a otočíte ju o štvrt' otáčky v smere hodinových ručičiek, až kým nepocítite, že sa uzamkne.

Nevyťahujte piest injekčnej striekačky von z valca. Ak sa to stane, očkovaciu látku nepodávajte.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.