

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramu Al ³⁺
--	---------------------------------------

⁴L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Zakalená bílá suspenze. Při uchovávání se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18 (viz bod 5.1).

Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let.

Další informace o důkazu a podpoře účinnosti Cervarixu v prevenci premaligních cervikálních lézí spojených s HPV-16 a/nebo HPV-18 viz bod 5.1.

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily 3-dávkové očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

Dívky do 10 let věku: Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 10 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix chrání proti nemoci způsobené HPV typu 16 a 18. Karcinom děložního čípku však mohou způsobit i jiné onkogenní typy HPV, proto zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a mělo by se v něm pokračovat podle místních doporučení.

Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) nebo jakýchkoliv jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Cervarix nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování infikovány HPV-16 nebo HPV-18.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly zkoumány.

O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína).

Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix (HAB vakcína) nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr titrů protilátek anti-HBs byl při současném podání nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs ≥ 10 mIU/ml byl při současném podání 98,3% a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Těhotenství a kojení

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Během předregistračního klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 1737 případů těhotenství včetně 870 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasného porodu a spontánního potratu) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tyto údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství.

Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8130 oproti kontrolní skupině = 5786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly roztrženy podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie

Časté: arthralgie

Infekční a parazitární onemocnění:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava

Časté: horečka (≥ 38 °C)

Méně časté: jiné reakce v místě vpichu jako je indurace, lokální parestézie.

Při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

Postmarketingové sledování

Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém

Poruchy nervového systému

Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

Cervarix je neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů napříč všemi regiony světa.

Klinické studie

Účinnost Cervarixu byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojité zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- Měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byl výskyt infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako další endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíční perzistující infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez prescreeningu na přítomnost HPV infekce, t.j. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18. Sekundární endpointy zahrnovaly 12 měsíční perzistující infekci.

Cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) stupně 2 a 3 byla v klinických studiích použita jako zástupný ukazatel pro cervikální karcinom.

Termín “premaligní cervikální léze” v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (CIN 2/3).

Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíční perzistující infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost Cervarixu proti 12 měsíční perzistující infekci HPV-16/18 (95% IS: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů perzistující infekce HPV-16 a pět případů perzistující infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Profylaktická účinnost u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Ve studii 008 byly primární analýzy účinnosti provedeny u celkové očkované kohorty (total vaccinated cohort, TVC-1). Tato kohorta zahrnuje pouze ženy, které byly při vstupu do studie HPV DNA negativní a séronegativní na odpovídající typ HPV (HPV-16 nebo HPV-18) a dostaly nejméně jednu dávku Cervarixu nebo kontrolu. Ženy se závažným stupněm cytologických změn nebo s chybějící cytologií (0,5 %) byly z analýzy účinnosti vakcíny vyřazeny.

Při vstupu do studie bylo celkem 74,0 % zúčastněných žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a HPV-18.

Účinnost Cervarixu v prevenci CIN2+ spojeného s HPV-16 a/nebo HPV-18 hodnocená až do 15 měsíců po podání poslední dávky vakcíny nebo kontroly a míry 12 měsíční perzistující infekce v TVC-1 kohortě jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie 008	Cervarix		Kontrola		Účinnost (97,9 % IS)
	N	n	N	n	
CIN2+ (primární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
12 měsíční perzistující infekce (sekundární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = počet subjektů zahrnutých do každé skupiny kohorty TVC-1 n = počet případů * endpointy specifikované v protokolu					

Všechny endpointy u HPV-16 dosáhly statistické významnosti. U HPV-18 nebyl v případě CIN2+ a 12 měsíční perzistující infekce rozdíl mezi očkovanou a kontrolní skupinou statisticky významný (kohorta TVC-1). V předem specifikované analýze (TVC-2), která byla identická s analýzou TVC-1 s výjimkou vyřazení žen s abnormální cytologií při vstupu do studie, však endpoint zahrnující 12 měsíční perzistující infekci dosáhl u HPV-18 statistické významnosti s účinností vakcíny 89,9 % (97,9% IS: 11,3; 99,9). V očkované skupině byl pozorován jeden případ oproti 10 případům pozorovaným v kontrolní skupině.

Několik CIN2+ lézí obsahovalo více onkogenních typů (včetně typů neobsažených ve vakcíně). Aby se určila účinnost vakcíny proti lézím, které pravděpodobně kauzálně souvisejí s HPV-16 a/nebo HPV-18, byla provedena dodatečná analýza. Tato post-hoc analýza (přiřazení klinického případu) určila kauzální souvislost HPV typu s lézí podle přítomnosti HPV typu v cytologických vzorcích před detekcí léze. Podle této metodiky analýza vyloučila 3 CIN2+ případy (2 v očkované skupině a 1 v kontrolní skupině), které nebyly považovány za kauzálně související s infekcemi HPV-16 nebo HPV-18 získanými v průběhu studie. Podle této analýzy se v očkované skupině nevyskytly žádné případy a v kontrolní skupině bylo 20 případů (účinnost 100 %; 97,9% IS: 74,2; 100).

Profylaktická účinnost u žen se současnou nebo předchozí infekcí

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícím typem HPV.

Ve studii 008 byla přibližně u 26 % žen prokázána současná a/nebo předchozí infekce. U dvaceti procent žen byla prokázána předchozí infekce (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 séropozitivní). Sedm procent žen bylo infikováno v době očkování (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 DNA pozitivní); pouze 0,5 % z nich bylo DNA pozitivních na oba typy.

Imunogenicita

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti perzistentní infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena za použití typově specifického ELISA testu, který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem.

Imunogenicita indukovaná třemi dávkami Cervarixu byla hodnocena u 5 303 žen ve věku od 10 do 55 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u 99,9 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po podání 1. dávky hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do konce sledování (76. měsíc). Na konci sledovací periody byly GMT u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 11-krát vyšší než titry pozorované u žen, které byly předtím infikované, ale u nichž došlo k vyčištění HPV infekce a >98 % žen bylo stále séropozitivních na oba antigeny. Ve studii 008 byla imunogenicita v 7. měsíci podobná odpovědi pozorované ve studii 001.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Překlenutí účinku Cervarixu od mladých dospělých žen k dospívajícím

Ve dvou klinických studiích provedených u dívek a mladistvých ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2-krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let. Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost Cervarixu pro věk 10 až 14 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve. Nicméně, získané stabilitní údaje značí, že vakcína Cervarix v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8°C až 25°C nebo až jeden den při teplotě 25°C až 37°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž) ve velikosti balení 1, 10 a 100.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 20.zář 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze, vícedávková
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramu Al ³⁺
--	---------------------------------------

⁴L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Vakcína je ve vícedávkovém balení. Počet dávek v jedné lahvičce je uveden v bodě 6.5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Zakalená bílá suspenze. Při uchovávání se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18 (viz bod 5.1).

Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let.

Další informace o důkazu a podpoře účinnosti Cervarixu v prevenci premaligních cervikálních lézí spojených s HPV-16 a/nebo HPV-18 viz bod 5.1.

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily 3-dávkové očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

Dívky do 10 let věku: Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 10 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix chrání proti nemoci způsobené HPV typu 16 a 18. Karcinom děložního čípku však mohou způsobit i jiné onkogenní typy HPV, proto zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a mělo by se v něm pokračovat podle místních doporučení.

Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) nebo jakýchkoliv jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Cervarix nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování infikovány HPV-16 nebo HPV-18.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly zkoumány.

O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína).

Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix (HAB vakcína) nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr titrů protilátek anti-HBs byl při současném podání nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs ≥ 10 mIU/ml byl při současném podání 98,3% a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Těhotenství a kojení

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Během předregistračního klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 1737 případů těhotenství včetně 870 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasného porodu a spontánního potratu) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tyto údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství.

Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8130 oproti kontrolní skupině = 5786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly roztrženy podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie

Časté: arthralgie

Infekční a parazitární onemocnění:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava

Časté: horečka (≥ 38 °C)

Méně časté: jiné reakce v místě vpichu jako je indurace, lokální parestézie.

Při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

Postmarketingové sledování

Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém

Poruchy nervového systému

Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

Cervarix je neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů napříč všemi regiony světa.

Klinické studie

Účinnost Cervarixu byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojité zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- Měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byl výskyt infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako další endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíční perzistující infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez prescreeningu na přítomnost HPV infekce, t.j. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18. Sekundární endpointy zahrnovaly 12 měsíční perzistující infekci.

Cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) stupně 2 a 3 byla v klinických studiích použita jako zástupný ukazatel pro cervikální karcinom.

Termín “premaligní cervikální léze” v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (CIN 2/3).

Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíční perzistující infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytl jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost Cervarixu proti 12 měsíční perzistující infekci HPV-16/18 (95% IS: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů perzistující infekce HPV-16 a pět případů perzistující infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Profylaktická účinnost u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Ve studii 008 byly primární analýzy účinnosti provedeny u celkové očkované kohorty (total vaccinated cohort, TVC-1). Tato kohorta zahrnuje pouze ženy, které byly při vstupu do studie HPV DNA negativní a séro negativní na odpovídající typ HPV (HPV-16 nebo HPV-18) a dostaly nejméně jednu dávku Cervarixu nebo kontrolu. Ženy se závažným stupněm cytologických změn nebo s chybějící cytologií (0,5 %) byly z analýzy účinnosti vakcíny vyřazeny.

Při vstupu do studie bylo celkem 74,0 % zúčastněných žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a HPV-18.

Účinnost Cervarixu v prevenci CIN2+ spojeného s HPV-16 a/nebo HPV-18 hodnocená až do 15 měsíců po podání poslední dávky vakcíny nebo kontroly a míry 12 měsíční perzistující infekce v TVC-1 kohortě jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie 008	Cervarix		Kontrola		Účinnost (97,9 % IS)
	N	n	N	n	
CIN2+ (primární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
12 měsíční perzistující infekce (sekundární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = počet subjektů zahrnutých do každé skupiny kohorty TVC-1 n = počet případů * endpointy specifikované v protokolu					

Všechny endpointy u HPV-16 dosáhly statistické významnosti. U HPV-18 nebyl v případě CIN2+ a 12 měsíční perzistující infekce rozdíl mezi očkovanou a kontrolní skupinou statisticky významný (kohorta TVC-1). V předem specifikované analýze (TVC-2), která byla identická s analýzou TVC-1 s výjimkou vyřazení žen s abnormální cytologií při vstupu do studie, však endpoint zahrnující 12 měsíční perzistující infekci dosáhl u HPV-18 statistické významnosti s účinností vakcíny 89,9 % (97,9% IS: 11,3; 99,9). V očkované skupině byl pozorován jeden případ oproti 10 případům pozorovaným v kontrolní skupině.

Několik CIN2+ lézí obsahovalo více onkogenních typů (včetně typů neobsažených ve vakcíně). Aby se určila účinnost vakcíny proti lézím, které pravděpodobně kauzálně souvisejí s HPV-16 a/nebo HPV-18, byla provedena dodatečná analýza. Tato post-hoc analýza (přiřazení klinického případu) určila kauzální souvislost HPV typu s lézí podle přítomnosti HPV typu v cytologických vzorcích před detekcí léze. Podle této metodiky analýza vyloučila 3 CIN2+ případy (2 v očkované skupině a 1 v kontrolní skupině), které nebyly považovány za kauzálně související s infekcemi HPV-16 nebo HPV-18 získanými v průběhu studie. Podle této analýzy se v očkované skupině nevyskytly žádné případy a v kontrolní skupině bylo 20 případů (účinnost 100 %; 97,9% IS: 74,2; 100).

Profylaktická účinnost u žen se současnou nebo předchozí infekcí

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími typy HPV.

Ve studii 008 byla přibližně u 26 % žen prokázána současná a/nebo předchozí infekce. U dvaceti procent žen byla prokázána předchozí infekce (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 séropozitivní). Sedm procent žen bylo infikováno v době očkování (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 DNA pozitivní); pouze 0,5 % z nich bylo DNA pozitivních na oba typy.

Imunogenicita

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti perzistentní infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena za použití typově specifického ELISA testu, který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem.

Imunogenicita indukovaná třemi dávkami Cervarixu byla hodnocena u 5 303 žen ve věku od 10 do 55 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u 99,9 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po podání 1. dávky hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do konce sledování (76. měsíc). Na konci sledovací periody byly GMT u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 11-krát vyšší než titry pozorované u žen, které byly předtím infikované, ale u nichž došlo k vyčištění HPV infekce a >98 % žen bylo stále séropozitivních na oba antigeny. Ve studii 008 byla imunogenicita v 7. měsíci podobná odpovědi pozorované ve studii 001.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Překlenutí účinku Cervarixu od mladých dospělých žen k dospívajícím

Ve dvou klinických studiích provedených u dívek a mladistvých ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2-krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let. Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost Cervarixu pro věk 10 až 14 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Použití po prvním otevření viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml suspenze v dvoudávkové lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž) ve velikosti balení 1, 10 a 100.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Při použití vícedávkové lahvičky musí být k odebrání každé dávky (0,5 ml) použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 20.zář 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3,4}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogramů
--	---------------

³ adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) ₃)	celkem 0,5 miligramu Al ³⁺
--	---------------------------------------

⁴L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Zakalená bílá suspenze. Při uchování se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18 (viz bod 5.1).

Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let.

Další informace o důkazu a podpoře účinnosti Cervarixu v prevenci premaligních cervikálních lézí spojených s HPV-16 a/nebo HPV-18 viz bod 5.1.

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily 3-dávkové očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

Dívky do 10 let věku: Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 10 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix chrání proti nemoci způsobené HPV typu 16 a 18. Karcinom děložního čípku však mohou způsobit i jiné onkogenní typy HPV, proto zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a mělo by se v něm pokračovat podle místních doporučení.

Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) nebo jakýchkoliv jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Cervarix nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování infikovány HPV-16 nebo HPV-18.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly zkoumány.

O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína).

Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix (HAB vakcína) nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr titrů protilátek anti-HBs byl při současném podání nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs ≥ 10 mIU/ml byl při současném podání 98,3% a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu.

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Těhotenství a kojení

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Během předregistračního klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 1737 případů těhotenství včetně 870 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasného porodu a spontánního potratu) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tyto údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství.

Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8130 oproti kontrolní skupině = 5786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly roztrženy podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie

Časté: arthralgie

Infekční a parazitární onemocnění:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava

Časté: horečka (≥ 38 °C)

Méně časté: jiné reakce v místě vpichu jako je indurace, lokální parestézie.

Při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

Postmarketingové sledování

Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém

Poruchy nervového systému

Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

Cervarix je neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů napříč všemi regiony světa.

Klinické studie

Účinnost Cervarixu byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- Měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byl výskyt infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako další endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíční perzistující infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez prescreeningu na přítomnost HPV infekce, t.j. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18. Sekundární endpointy zahrnovaly 12 měsíční perzistující infekci.

Cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) stupně 2 a 3 byla v klinických studiích použita jako zástupný ukazatel pro cervikální karcinom.

Termín “premaligní cervikální léze” v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplasii vysokého stupně (CIN 2/3).

Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesečkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíční perzistující infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytl jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost Cervarixu proti 12 měsíční perzistující infekci HPV-16/18 (95% IS: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů perzistující infekce HPV-16 a pět případů perzistující infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Profylaktická účinnost u žen, které se dosud nesečkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Ve studii 008 byly primární analýzy účinnosti provedeny u celkové očkované kohorty (total vaccinated cohort, TVC-1). Tato kohorta zahrnuje pouze ženy, které byly při vstupu do studie HPV DNA negativní a séro negativní na odpovídající typ HPV (HPV-16 nebo HPV-18) a dostaly nejméně jednu dávku Cervarixu nebo kontrolu. Ženy se závažným stupněm cytologických změn nebo s chybějící cytologií (0,5 %) byly z analýzy účinnosti vakcíny vyřazeny.

Při vstupu do studie bylo celkem 74,0 % zúčastněných žen, které se dosud nesečkaly s HPV-16 a HPV-18.

Účinnost Cervarixu v prevenci CIN2+ spojeného s HPV-16 a/nebo HPV-18 hodnocená až do 15 měsíců po podání poslední dávky vakcíny nebo kontroly a míry 12 měsíční perzistující infekce v TVC-1 kohortě jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie 008	Cervarix		Kontrola		Účinnost (97,9 % IS)
	N	n	N	n	
CIN2+ (primární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
12 měsíční perzistující infekce (sekundární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = počet subjektů zahrnutých do každé skupiny kohorty TVC-1 n = počet případů * endpointy specifikované v protokolu					

Všechny endpointy u HPV-16 dosáhly statistické významnosti. U HPV-18 nebyl v případě CIN2+ a 12 měsíční perzistující infekce rozdíl mezi očkovanou a kontrolní skupinou statisticky významný (kohorta TVC-1). V předem specifikované analýze (TVC-2), která byla identická s analýzou TVC-1 s výjimkou vyřazení žen s abnormální cytologií při vstupu do studie, však endpoint zahrnující 12 měsíční perzistující infekci dosáhl u HPV-18 statistické významnosti s účinností vakcíny 89,9 % (97,9% IS: 11,3; 99,9). V očkované skupině byl pozorován jeden případ oproti 10 případům pozorovaným v kontrolní skupině.

Několik CIN2+ lézí obsahovalo více onkogenních typů (včetně typů neobsažených ve vakcíně). Aby se určila účinnost vakcíny proti lézím, které pravděpodobně kauzálně souvisejí s HPV-16 a/nebo HPV-18, byla provedena dodatečná analýza. Tato post-hoc analýza (přiřazení klinického případu) určila kauzální souvislost HPV typu s lézí podle přítomnosti HPV typu v cytologických vzorcích před detekcí léze. Podle této metodiky analýza vyloučila 3 CIN2+ případy (2 v očkované skupině a 1 v kontrolní skupině), které nebyly považovány za kauzálně související s infekcemi HPV-16 nebo HPV-

18 získanými v průběhu studie. Podle této analýzy se v očkované skupině nevyskytly žádné případy a v kontrolní skupině bylo 20 případů (účinnost 100 %; 97,9% IS: 74,2; 100).

Profylaktická účinnost u žen se současnou nebo předchozí infekcí

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími typy HPV.

Ve studii 008 byla přibližně u 26 % žen prokázána současná a/nebo předchozí infekce. U dvaceti procent žen byla prokázána předchozí infekce (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 séropozitivní). Sedm procent žen bylo infikováno v době očkování (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 DNA pozitivní); pouze 0,5 % z nich bylo DNA pozitivních na oba typy.

Imunogenicita

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti perzistentní infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena za použití typově specifického ELISA testu, který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem.

Imunogenicita indukovaná třemi dávkami Cervarixu byla hodnocena u 5 303 žen ve věku od 10 do 55 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u 99,9 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po podání 1. dávky hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do konce sledování (76. měsíc). Na konci sledovací periody byly GMT u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 11-krát vyšší než titry pozorované u žen, které byly předtím infikované, ale u nichž došlo k vyčištění HPV infekce a >98 % žen bylo stále séropozitivních na oba antigeny. Ve studii 008 byla imunogenicita v 7. měsíci podobná odpovědi pozorované ve studii 001.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Překlenutí účinku Cervarixu od mladých dospělých žen k dospívajícím

Ve dvou klinických studiích provedených u dívek a mladistvých ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2-krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let. Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost Cervarixu pro věk 10 až 14 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve. Nicméně, získané stabilitní údaje značí, že vakcína Cervarix v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až jeden den při teplotě 25 °C až 37 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (butylpryž) s jehlami nebo bez jehel, ve velikosti balení 1 a 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

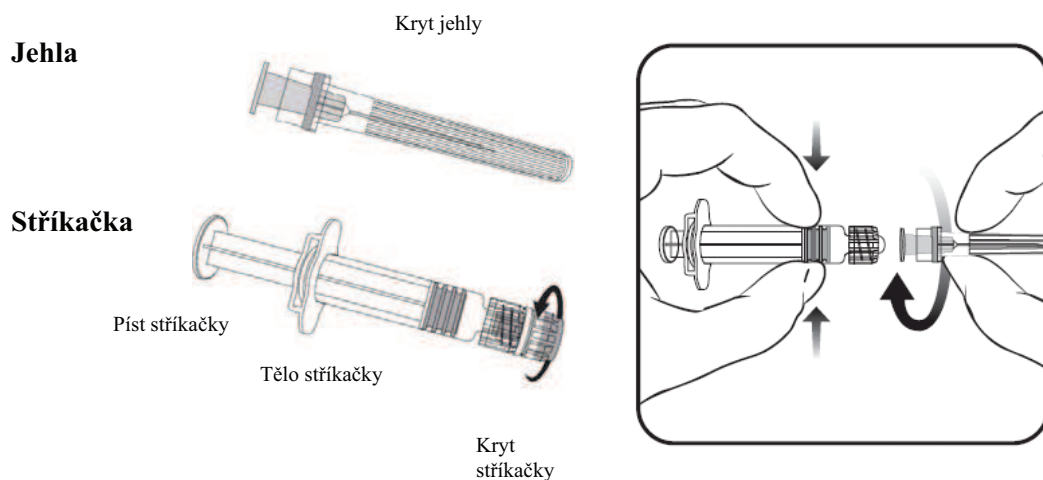
Při uchovávání se ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny

Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou



1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.
2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne.
3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly, což může jít někdy poněkud ztuhla.
4. Aplikujte vakcínu.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 20.zář 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.