

**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 <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup>lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

<sup>4</sup>L1 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 vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN stupně 2 a 3) a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18.

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 CIN stupně 2 a 3 spojeného 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 nedostatek 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.

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*

O současném podání vakcíny Cervarix a jiných vakcín nebyly získány žádné údaje.

### *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**

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 rozříděny 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: závrat'

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 ( $\geq 38$  °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.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Virové vakcíny, 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.

#### 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 5,5 roku po podání první dávky (střední doba sledování byla 5 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: 66,5; 100). Vyskytlo se deset případů perzistující infekce HPV-16 a čtyři případy 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 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 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	
<b>CIN2+ (primární endpoint)</b>					
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)
<b>12 měsíční perzistující infekce (sekundární endpoint)</b>					
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 64 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 (64. 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.

### **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 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)**

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## 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 <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup>lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

<sup>4</sup>L1 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 uchovávání se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN stupně 2 a 3) a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18.

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 CIN stupně 2 a 3 spojeného 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 nedostatek 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.

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*

O současném podání vakcíny Cervarix a jiných vakcín nebyly získány žádné údaje.

### *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**

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: závrat'

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 ( $\geq 38$  °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.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Virové vakcíny, 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.

#### 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 5,5 roku po podání první dávky (střední doba sledování byla 5 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: 66,5; 100). Vyskytlo se deset případů perzistující infekce HPV-16 a čtyři případy 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, kteřé 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	
<b>CIN2+ (primární endpoint)</b>					
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)
<b>12 měsíční perzistující infekce (sekundární endpoint)</b>					
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 64 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 (64. 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.

### **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 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)**

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Názvy a adresy výrobců biologické léčivé látky

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Les Isnes  
Rue Louis Genonceau, 13  
BE-5023 Gembloux  
Belgium

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Farmakovigilanční systém

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že farmakovigilanční systém, jak je popsáný ve verzi 2 Modulu 1.8.1 Žádosti o registraci přípravku, je zavedený a funkční před a po celou dobu, kdy je přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provádět studie a související farmakovigilanční aktivity, podrobně uvedené ve Farmakovigilančním plánu, v souladu s verzí 2 Risk Management Plan (RMP)

uvedeného v Modulu 1.8.2 Žádosti o registraci přípravku a všech následujících aktualizací RMP odsouhlasených CHMP.

V souladu s CHMP Guideline on Risk Management Systems pro humánní přípravky by aktualizovaný RMP měl být předložen současně s každým dalším Periodickým rozbořem bezpečnosti přípravku (PSUR).

Kromě toho by aktualizovaný RMP měl být předložen

- V případě, že se objeví nové informace, které mohou mít vliv na současné specifikace systému bezpečnosti, Farmakovigilanční plán, nebo aktivity pro minimalizaci rizika
- Do 60 dnů od zjištění významné skutečnosti (pro farmakovigilanci nebo minimalizaci rizika)
- Na žádost EMEA

Úřední propouštění šarží: podle článku 114 směrnice 2001/83/ES ve znění pozdějších předpisů bude úřední propouštění šarží provádět státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
LAHVIČKA, BALENÍ PO 1, 10, 100 KS**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

HPV typus 16 proteinum L1 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramů
HPV typus 18 proteinum L1 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup> adjuvovaný na AS04 obsahující: 3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramů
---	---------------

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Chlorid sodný  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční suspenze  
1 lahvička  
1 dávka (0,5 ml)

10 lahviček  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

100 lahviček  
100 x 1 dávka (0,5 ml)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
K intramuskulárnímu podání.  
Před použitím protřepat.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/0/00/000/000 – balení po 1 ks

EU/0/00/000/000 – balení po 10 ks

EU/0/00/000/000 – balení po 100 ks

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA S JEHLOU NEBO BEZ JEHLY,  
BALENÍ PO 1, 10 KS**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

HPV typus 16 proteinum L1 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramů
HPV typus 18 proteinum L1 <sup>1,2</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup> adjuvovaný na AS04 obsahující: 3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogramů
---	---------------

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Chlorid sodný  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Injekční suspenze  
1 předplněná injekční stříkačka  
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla  
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly  
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček + 20 jehel  
10 x 1 dávka (0,5 ml)

## **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
K intramuskulárnímu podání.  
Před použitím protřepat.

## **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

## **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## **8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/0/00/000/000 – balení po 1 ks bez jehly  
EU/0/00/000/000 – balení po 10 ks bez jehly  
EU/0/00/000/000 – balení po 1 ks s 1 jehlou  
EU/0/00/000/000 – balení po 10 ks s 10 jehlami  
EU/0/00/000/000 – balení po 1 ks se 2 jehlami  
EU/0/00/000/000 – balení po 10 ks s 20 jehlami

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Cervarix  
Injekční suspenze

i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použ.do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

1 dávka (0,5 ml)

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
TEXT NA ŠTÍTKU PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Cervarix  
Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použ.do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

1 dávka (0,5 ml)

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE**

### **Cervarix injekční suspenze**

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

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tuto vakcínu.**

- Ponechte si tuto příbalovou informaci. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána Vám. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Cervarix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat
3. Jak se Cervarix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cervarix uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE CERVARIX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Cervarix je vakcína určená k ochraně žen před onemocněními způsobenými infekcí lidskými papilomaviry (HPV) typu 16 a 18.

Mezi tato onemocnění patří:

- rakovina děložního čípku (rakovina čípku, což je spodní část dělohy),
- předrakovinné léze na děložním čípku (změny v buňkách děložního čípku, u nichž existuje riziko přeměny na rakovinu).

Cervarix nebude chránit před všemi typy lidského papilomaviru. HPV typy 16 a 18 jsou zodpovědné přibližně za 70 % případů rakoviny děložního čípku.

Když je žena očkována vakcínou Cervarix, vytvoří imunitní systém (přirozený obranný systém organismu) protilátky proti HPV typu 16 a 18. V klinických studiích bylo prokázáno, že Cervarix chrání ženy ve věku 15 až 25 let před onemocněními vyvolanými HPV typy 16 a 18. Cervarix rovněž stimuluje tvorbu protilátek u dívek ve věku 10 až 14 let.

Cervarix není infekční a nemůže proto vyvolat onemocnění způsobená HPV.

Cervarix se nepoužívá k léčení onemocnění způsobených HPV, pokud již v době očkování existují.

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE CERVARIX POUŽÍVAT**

#### **Nepodávejte Cervarix, jestliže**

osoba, která má být očkovaná:

- je alergická (přecitlivělá) na kteroukoliv z léčivých látek nebo na jakoukoliv další složku obsaženou ve vakcíně Cervarix. Léčivé látky a ostatní složky obsažené ve vakcíně Cervarix jsou vyjmenovány na konci této příbalové informace (viz bod 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka.

- trpí závažným infekčním onemocněním s vysokou horečkou. V takovém případě bude zřejmě nutné odložit očkování, dokud se neuzdraví. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou pro očkování, ale přesto o tom nejdříve informujte lékaře.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Cervarix je zapotřebí**

Lékaři je nutné sdělit, pokud osoba, která má být očkovaná:

- má problémy s krvácivostí nebo se jí snadno tvoří modřiny.
- má jakékoliv onemocnění, které snižuje její odolnost vůči infekci, jako je například infekce HIV.

Podobně jako je tomu u všech vakcín, ani Cervarix nemusí úplně chránit všechny očkované jedince.

Cervarix nechrání před onemocněními způsobenými infekcí HPV typu 16 nebo 18 osoby, které jsou již v době očkování nakaženy lidským papilomavirem typu 16 nebo 18.

I když Vás očkování může chránit před rakovinou děložního čípku, nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Měla byste proto pokračovat v plnění pokynů Vašeho lékaře ohledně vyšetření stěru z děložního čípku/PaP testu (testu, který odhalí změny v buňkách děložního čípku způsobené infekcí HPV) a v preventivních a ochranných opatřeních.

Protože Cervarix nebude chránit proti všem typům lidského papilomaviru, mají se nadále používat vhodné prostředky na ochranu před HPV a pohlavně přenosnými chorobami.

Cervarix nebude chránit před jinými onemocněními, která nejsou způsobena lidským papilomavirem.

Doba trvání ochrany po očkování není v současné době známa. V klinických studiích byla po první dávce pozorována u žen ve věku 15 až 25 let dlouhotrvající ochrana nejméně po dobu 5,5 roku. Nutnost podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyla zkoumána.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Cervarix nemusí mít optimální účinek, pokud se podává s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

V klinických studiích nesnižovala perorální antikoncepce (např. tablety) ochranu vyvolanou Cervarixem.

Prosím, informujte lékaře pokud osoba, která má být očkovaná, v současnosti užívá nebo v nedávné době užívala jakékoliv jiné léky včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo v nedávné době dostala jakoukoliv jinou vakcínu.

### **Těhotenství a kojení**

O podávání vakcíny Cervarix v době těhotenství nejsou dostatečné údaje. Pokud během očkovacího období otěhotníte, měla byste se poradit se svým lékařem. Doporučuje se očkování odložit na dobu po ukončení těhotenství.

Před očkováním vakcínou Cervarix se o kojení poradte se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nejsou k dispozici žádné informace, že by Cervarix ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. JAK SE CERVARIX PODÁVÁ**

Vakcínu Cervarix bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat formou injekce do svalu v horní části paže.

Cervarix je určen pro očkování žen od 10 let věku a starších. Lékař nebo zdravotní sestra Vám bude aplikovat celkem tři injekce, které Vám budou podány podle schématu:

První injekce: ve zvolený den

Druhá injekce: 1 měsíc po první injekci

Třetí injekce: 6 měsíců po první injekci

V případě nutnosti může být očkovací schéma pružnější. Prosím, požádejte svého lékaře o více informací.

Pokud se jako první dávka podá Cervarix, doporučuje se, aby se třídávkové očkovací schéma dokončilo vakcínou Cervarix (a ne jinou vakcínou proti HPV).

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

#### **Pokud zapomenete, kdy máte dostat další dávku Cervarixu**

Je důležité, abyste se ohledně dalších návštěv řídili instrukcemi Vašeho lékaře nebo sestry. Pokud zapomenete přijít k lékaři pro další dávku vakcíny, zeptejte se ho, kdy máte přijít příště.

Pokud nedokončíte kompletní očkování skládající se ze tří dávek, nemusí se u Vás vyvinout nejlepší odezva na očkování a ochrana.

#### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i vakcína Cervarix nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během klinických studií provedených s vakcínou Cervarix, byly následující:

- ◆ Velmi časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout více než 1x na 10 dávek vakcíny):
  - bolest a nepříjemný pocit v místě vpichu injekce
  - zarudnutí a otok v místě vpichu injekce
  - bolest hlavy
  - bolest svalů, svalová ochablost nebo slabost (není způsobeno cvičením)
  - únava
  
- ◆ Časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 10 dávek, ale více než 1x na 100 dávek vakcíny):
  - gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti, zvracení, průjmu a bolesti břicha
  - svědění, červená kožní vyrážka, kopřivka
  - bolest kloubu
  - horečka ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
  
- ◆ Méně časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 100 dávek vakcíny, ale více než 1x na 1000 dávek vakcíny):
  - infekce horních cest dýchacích (infekce nosu, hrdla nebo průdušnice)
  - závrať
  - jiné reakce v místě vpichu jako je tvrdá boule, mravenčení nebo pocit snížené citlivosti

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK CERVARIX UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Cervarix nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Cervarix obsahuje

- Léčivými látkami jsou:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup> lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup> adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

<sup>4</sup> L1 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 hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) a voda na injekci.

### Jak Cervarix vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze.

Cervarix je zakalená bílá suspenze.

Cervarix je dostupný v balení po 1, 10 a 100 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 7312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/YYYY}.**

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

-----  
Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

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.

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE**

### **Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce**

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

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tuto vakcínu.**

- Ponechte si tuto příbalovou informaci. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána Vám. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Cervarix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cervarix používat
3. Jak se Cervarix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cervarix uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE CERVARIX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Cervarix je vakcína určená k ochraně žen před onemocněními způsobenými infekcí lidskými papilomaviry (HPV) typu 16 a 18.

Mezi tato onemocnění patří:

- rakovina děložního čípku (rakovina čípku, což je spodní část dělohy),
- předrakovinné léze na děložním čípku (změny v buňkách děložního čípku, u nichž existuje riziko přeměny na rakovinu).

Cervarix nebude chránit před všemi typy lidského papilomaviru. HPV typy 16 a 18 jsou zodpovědné přibližně za 70 % případů rakoviny děložního čípku.

Když je žena očkována vakcínou Cervarix, vytvoří imunitní systém (přirozený obranný systém organismu) protilátky proti HPV typu 16 a 18. V klinických studiích bylo prokázáno, že Cervarix chrání ženy ve věku 15 až 25 let před onemocněními vyvolanými HPV typu 16 a 18. Cervarix rovněž stimuluje tvorbu protilátek u dívek ve věku 10 až 14 let.

Cervarix není infekční a nemůže proto vyvolat onemocnění způsobená HPV.

Cervarix se nepoužívá k léčení onemocnění způsobených HPV, pokud již v době očkování existují.

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE CERVARIX POUŽÍVAT**

#### **Nepodávejte Cervarix, jestliže**

osoba, která má být očkovaná:

- je alergická (přecitlivělá) na kteroukoliv z léčivých látek nebo na jakoukoliv další složku obsaženou ve vakcíně Cervarix. Léčivé látky a ostatní složky obsažené ve vakcíně Cervarix jsou vyjmenovány na konci této příbalové informace (viz bod 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka.

- trpí závažným infekčním onemocněním s vysokou horečkou. V takovém případě bude zřejmě nutné odložit očkování, dokud se neuzdraví. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou pro očkování, ale přesto o tom nejdříve informujte lékaře.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Cervarix je zapotřebí**

Lékaři je nutné sdělit, pokud osoba, která má být očkována:

- má problémy s krvácivostí nebo se jí snadno tvoří modřiny.
- má jakékoliv onemocnění, které snižuje její odolnost vůči infekci, jako je například infekce HIV.

Podobně jako je tomu u všech vakcín, ani Cervarix nemusí úplně chránit všechny očkované jedince.

Cervarix nechrání před onemocněními způsobenými infekcí HPV typu 16 nebo 18 osoby, které jsou již v době očkování nakaženy lidským papilomavirem typu 16 nebo 18.

I když Vás očkování může chránit před rakovinou děložního čípku, nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Měla byste proto pokračovat v plnění pokynů Vašeho lékaře ohledně vyšetření stěru z děložního čípku/PaP testu (testu, který odhalí změny v buňkách děložního čípku způsobené infekcí HPV) a v preventivních a ochranných opatřeních.

Protože Cervarix nebude chránit proti všem typům lidského papilomaviru, mají se nadále používat vhodné prostředky na ochranu před HPV a pohlavně přenosnými chorobami.

Cervarix nebude chránit před jinými onemocněními, která nejsou způsobena lidským papilomavirem.

Doba trvání ochrany po očkování není v současné době známa. V klinických studiích byla po první dávce pozorována u žen ve věku 15 až 25 let dlouhotrvající ochrana nejméně po dobu 5,5 roku. Nutnost podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyla zkoumána.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Cervarix nemusí mít optimální účinek, pokud se podává s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

V klinických studiích nesnižovala perorální antikoncepce (např. tablety) ochranu vyvolanou Cervarixem.

Prosím, informujte lékaře pokud osoba, která má být očkována, v současnosti užívá nebo v nedávné době užívala jakékoliv jiné léky včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo v nedávné době dostala jakoukoliv jinou vakcínu.

### **Těhotenství a kojení**

O podávání vakcíny Cervarix v době těhotenství nejsou dostatečné údaje. Pokud během očkovacího období otěhotníte, měla byste se poradit se svým lékařem. Doporučuje se očkování odložit na dobu po ukončení těhotenství.

Před očkováním vakcínou Cervarix se o kojení poradte se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nejsou k dispozici žádné informace, že by Cervarix ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. JAK SE CERVARIX PODÁVÁ**

Vakcínu Cervarix bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat formou injekce do svalu v horní části paže.

Cervarix je určen pro očkování žen od 10 let věku a starších. Lékař nebo zdravotní sestra Vám bude aplikovat celkem tři injekce, které Vám budou podány podle schématu:

První injekce: ve zvolený den

Druhá injekce: 1 měsíc po první injekci

Třetí injekce: 6 měsíců po první injekci

V případě nutnosti může být očkovací schéma pružnější. Prosím, požádejte svého lékaře o více informací.

Pokud se jako první dávka podá Cervarix, doporučuje se, aby se třídávkové očkovací schéma dokončilo vakcínou Cervarix (a ne jinou vakcínou proti HPV).

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

#### **Pokud zapomenete, kdy máte dostat další dávku Cervarixu**

Je důležité, abyste se ohledně dalších návštěv řídili instrukcemi Vašeho lékaře nebo sestry. Pokud zapomenete přijít k lékaři pro další dávku vakcíny, zeptejte se ho, kdy máte přijít příště.

Pokud nedokončíte kompletní očkování skládající se ze tří dávek, nemusí se u Vás vyvinout nejlepší odezva na očkování a ochrana.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i vakcína Cervarix nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během klinických studií provedených s vakcínou Cervarix, byly následující:

- ◆ Velmi časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout více než 1x na 10 dávek vakcíny):
  - bolest a nepříjemný pocit v místě vpichu injekce
  - zarudnutí a otok v místě vpichu injekce
  - bolest hlavy
  - bolest svalů, svalová ochablost nebo slabost (není způsobeno cvičením)
  - únava
  
- ◆ Časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 10 dávek, ale více než 1x na 100 dávek vakcíny):
  - gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti, zvracení, průjmu a bolesti břicha
  - svědění, červená kožní vyrážka, kopřivka
  - bolest kloubu
  - horečka ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
  
- ◆ Méně časté (nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout méně než 1x na 100 dávek vakcíny, ale více než 1x na 1000 dávek vakcíny):
  - infekce horních cest dýchacích (infekce nosu, hrdla nebo průdušnice)
  - závrať
  - jiné reakce v místě vpichu jako je tvrdá boule, mravenčení nebo pocit snížené citlivosti

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK CERVARIX UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Cervarix nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Cervarix obsahuje

- Léčivými látkami jsou:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup> lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup> adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

<sup>4</sup> L1 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 hmyzu *Trichoplusia ni*.

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný (NaCl), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) a voda na injekci.

### Jak Cervarix vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Cervarix je zakalená bílá suspenze.

Cervarix je dostupný v balení po 1 a 10 předplněných injekčních stříkačkách s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 7312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/YYYY}.**

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

-----  
Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Při uchování se v předplněné injekční stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah předplněné injekční 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.

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