

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ³	50 mikrogramów
--	----------------

³ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała zawiesina. W trakcie przechowywania może powstawać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn nad osadem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 16 i 18 (patrz pkt. 5.1).

Wskazania te oparto na udowodnionej skuteczności u kobiet w wieku od 15 do 25 lat zaszczepionych szczepionką Cervarix oraz wykazaniu immunogenności szczepionki Cervarix u dziewcząt i kobiet w wieku od 10 do 25 lat.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom przednowotworowym szyjki macicy związanym z HPV-16 i (lub) HPV-18, patrz punkt 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecanym schematem szczepienia jest schemat 0, 1, 6 miesięcy.

Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby pacjentki, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Cervarix, ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

Dziewczeta w wieku poniżej 10 lat: Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewcząt poniżej 10 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentek z tej grupy wiekowej.

Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób będących w okresie ostrych, ciężkich chorób gorączkowych. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiednią obserwację na wypadek wystąpienia rzadkich reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Szczepionki Cervarix w żadnym przypadku nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio. Nie są dostępne dane na temat podawania podskórnego szczepionki Cervarix.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Cervarix należy podawać ostrożnie pacjentkom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy ani stosowania środków zapobiegawczych przed narażeniem na zakażenie HPV i chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Szczepionka Cervarix chroni przed chorobą wywołaną przez HPV typu 16 i 18. Inne onkogenne typy HPV również mogą wywołać raka szyjki macicy, w związku z czym regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i powinny być stosowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Nie wykazano, aby Cervarix wykazywał działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy, śródnaślankowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN) ani innych zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV.

Szczepionka Cervarix nie zapobiega powstawaniu zmian związanych z HPV u kobiet, które były zakażone HPV-16 lub HPV-18 w momencie zaszczepienia.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnionej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie były dotąd badane.

Nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjentki zakażone wirusem HIV lub otrzymujące leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszystkie zaszczepione pacjentki z tej grupy uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Nie ma aktualnie danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które pozwalałyby na wymienne zastosowanie szczepionki Cervarix i innych szczepionek przeciw HPV.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

We wszystkich badaniach klinicznych wyłączano z badania pacjentki, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi szczepionkami

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV). Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach.

Po podaniu skojarzonej szczepionki dTpa-IPV, a następnie w odstępie miesiąca szczepionki Cervarix, występowała tendencja do uzyskiwania niższych średnich geometrycznych miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV-16 i HPV-18 niż po podaniu samej szczepionki Cervarix. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie ze skojarzoną szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowaną) i typu B (rDNA) – szczepionka (HAB). Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix (szczepionka HAB) nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzv typu A. Średnie geometryczne mian przeciwciał anti-HBs były niższe w przypadku jednoczesnego podania szczepionek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jednak znane, gdyż wskaźniki seroprotekcji nie uległy zmianie. W przypadku jednoczesnego zastosowania dwóch szczepionek, odsetek osób, które osiągnęły poziomy anti-HBs ≥ 10 mIU/ml wynosił 98,3% wobec 100% w przypadku podania tylko szczepionki Twinrix.

Jeżeli Cervarix ma być podany równocześnie z inną szczepionką w postaci wstrzyknięcia, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Stosowanie szczepionki Cervarix z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach skuteczności klinicznej około 60% kobiet otrzymujących Cervarix stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne. Brak jest przesłanek wskazujących, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych ma wpływ na skuteczność szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można przypuszczać, że u pacjentek otrzymujących leczenie immunosupresyjne, może nie dochodzić do uzyskania wystarczającej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. W trakcie badań klinicznych poprzedzających rejestrację szczepionki, zgłoszono 1737 przypadków ciąży, z czego 870 przypadków u kobiet otrzymujących Cervarix. Ogółem, odsetek kobiet w ciąży, u których wystąpiły określone zdarzenia (np. urodzenie zdrowego dziecka, urodzenie dziecka z wadami wrodzonymi, poród przedwczesny oraz samoistne poronienie) był podobny w obu grupach.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie szczepionki na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane te są niewystarczające, aby zalecić stosowanie szczepionki Cervarix podczas ciąży. Dlatego też szczepienie należy odroczyć do momentu zakończenia ciąży.

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu szczepionki Cervarix, stosowanej u matek, na niemowlęta karmione piersią.

Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: bóle mięśniowe

Często: bóle stawowe

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: zakażenie górnych dróg oddechowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk; zmęczenie

Często: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Niezbyt często: inne reakcje w miejscu podania takie jak stwardnienie, miejscowe parestezje

U kobiet z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestniczek, u których nie stwierdzono obecności DNA onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestniczek seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa.

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Ponieważ podane poniżej działania niepożądane pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń, nie jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Limfadenopatia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego:

Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, kod ATC: J07BM02

Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, replikować się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Wirusy HPV-16 i HPV-18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy na całym świecie.

Badania kliniczne

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniano w dwóch kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych fazy II i III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, które objęły łącznie 19 778 kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

Do badania fazy II (badanie 001/007) włączono tylko kobiety, które:

- miały negatywny wynik testu na obecność DNA onkogennych typów HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68
- miały ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18; oraz
- miały prawidłowy wynik badania cytologicznego szyjki macicy.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie przygodnego zakażenia HPV-16 i (lub) HPV-18. Dodatkowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

Do badania fazy III (badanie 008) włączono kobiety bez uprzedniego badania przesiewowego pod kątem zakażenia HPV, tzn. niezależnie od wyjściowego wyniku badania cytologicznego oraz wyniku badania pod kątem HPV (serologicznego i DNA).

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia 2 i wyższego związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18. Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

W wyżej wymienionych badaniach klinicznych śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) stopnia 2 i 3 stanowiła zastępczy wskaźnik raka szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe szyjki macicy” w pkt. 4.1 odnoszą się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN stopnia 2/3).

Skuteczność profilaktyczna wobec zakażenia HPV-16/18 w populacji nienarażonej wcześniej na onkogenne typy HPV.

W ramach badania 001, kobiety (N=1 113) zostały zaszczepione, a skuteczność szczepionki oceniano do 27. miesiąca. Podgrupa kobiet (N=776) zaszczepionych w badaniu 001 była poddana dalszej obserwacji w ramach badania 007 przez okres do 6,4 roku (ok. 77 miesięcy) od podania pierwszej dawki (średni okres obserwacji wynosił 5,9 roku). Stwierdzono pięć przypadków przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 (4 przypadki HPV-16; 1 przypadek HPV-18) w grupie kontrolnej i jeden przypadek zakażenia HPV-16 w grupie zaszczepionej w badaniu 001.

W badaniu 007 skuteczność szczepionki Cervarix w odniesieniu do przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 wyniosła 100% (95% CI: 80,5; 100). Zaobserwowano 16 przypadków przetrwałego zakażenia HPV-16 i pięć przypadków przetrwałego zakażenia HPV-18; wszystkie te przypadki wystąpiły w grupie kontrolnej.

Skuteczność profilaktyczna u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu 008, główna analiza skuteczności objęła pełną kohortę zaszczepionych (TVC-1). Kohorta ta obejmowała wyłącznie kobiety z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w kierunku odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18) w momencie włączenia do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki Cervarix lub produktu kontrolnego. Kobiety z wykrytymi zmianami wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym lub bez wyników badania cytologicznego (0,5%) były wyłączone z analizy skuteczności.

Ogółem 74,0% kobiet zakwalifikowanych do badania, w momencie włączenia do badania miała status nienarażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 CIN stopnia 2 lub wyższego (CIN2+) oceniana w okresie do 15 miesięcy od podania ostatniej dawki szczepionki lub

produktu kontrolnego, oraz wskaźniki występowania 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia w kohorcie TVC-1 przedstawione są w poniższej tabeli:

Badanie 008	Cervarix		Kontrola		Skuteczność (97,9% CI)
	N	n	N	n	
CIN2+ (główny punkt końcowy)					
HPV-16 i/lub 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-miesięczne przetrwałe zakażenie (drugorzędowy punkt końcowy)					
HPV-16 i (lub) 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 = liczba pacjentek z każdej grupy kohorty TVC-1 n = liczba przypadków * punkty końcowe określone w protokole					

Wszystkie punkty końcowe osiągnęły poziom znamienności statystycznej dla HPV-16. Dla HPV-18 różnica pomiędzy grupą zaszczepioną a grupą kontrolną nie była znamienna statystycznie dla CIN2+ i 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia (kohorta TVC-1). Jednakże w założonej na wstępie analizie (TVC-2), która była identyczna z analizą TVC-1 (z wyjątkiem tego, że nie obejmowała kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego w momencie włączenia do badania klinicznego), kryterium 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia HPV-18 osiągnęło znamienność statystyczną, a skuteczność szczepionki dla tego punktu końcowego wynosiła 89,9% (97,9% CI: 11,3; 99,9). Zaobserwowano jeden przypadek w grupie zaszczepionej i dziesięć przypadków w grupie kontrolnej.

Kilka spośród zmian CIN2+ zawierało większą liczbę onkogennych typów wirusa (w tym typów innych, niż objęte szczepionką). Przeprowadzono dodatkową analizę w celu określenia skuteczności szczepionki w odniesieniu do zmian o przypuszczalnym związku przyczynowym z HPV-16 i (lub) HPV-18. W tej analizie typu post-hoc (przypisanie przypadków klinicznych) związek przyczynowy pomiędzy typem HPV, a wykrytą zmianą określano na podstawie typu wirusa HPV obecnego w próbce cytologicznej pochodzącej z poprzedniego pobrania (przed wykryciem zmiany). W oparciu o takie przypisanie przypadków analiza wykluczyła trzy przypadki CIN2+ (2 w grupie otrzymującej szczepionkę i 1 w grupie kontrolnej), które zostały uznane za niezwiązane przyczynowo z zakażeniem HPV-16 lub HPV-18 nabytym podczas udziału w badaniu. Z tej analizy wynika, że nie było przypadków CIN2+ zależnych przyczynowo od typu HPV 16 i (lub) 18 w grupie otrzymującej szczepionkę, natomiast w grupie kontrolnej wystąpiło 20 takich przypadków (skuteczność 100%, 97,9 CI: 74,2; 100).

Skuteczność profilaktyczna u kobiet z obecnym lub przebyłym zakażeniem

Nie znaleziono dowodów na działanie ochronne przed chorobą spowodowaną przez typy HPV obecne u pacjentek w momencie włączenia do badania (potwierdzone przez dodatni wynik testów DNA). Jednakże pacjentki zakażone przed szczepieniem jednym z typów HPV objętych szczepionką, były chronione przed chorobą wywołaną przez drugi z typów HPV.

W badaniu 008 u około 26% kobiet stwierdzono oznaki aktualnego lub przebytego zakażenia. U 20% kobiet wykryto dowody przebytego zakażenia (tzn. dodatni wynik badania serologicznego na HPV-16 i (lub) HPV-18). U 7% kobiet wykryto zakażenie w momencie szczepienia (tzn. dodatni wynik testu DNA dla HPV-16 i (lub) HPV-18), w tym tylko 0,5% miało dodatni wyniku testu DNA dla obydwu typów wirusa.

Immunogenność

W przypadku szczepionek przeciwko HPV nie określono minimalnego poziomu przeciwciał koniecznego do zapewnienia ochrony przed CIN stopnia 2 lub 3 lub przed przetrwałymi zakażeniami, związanymi z typami HPV objętymi szczepionką.

Odpowiedź na szczepienie w postaci wytworzonych przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu testu ELISA swoistego dla danego typu, o potwierdzonej korelacji z metodą neutralizacji opartej na teście neutralizacji pseudowirionów PBNA (ang.: pseudovirion-based neutralisation assay, PBNA).

Immunogenność trzech dawek szczepionki Cervarix była oceniana w grupie 5 303 pacjentek w wieku od 10 do 55 lat.

W badaniach klinicznych, u 99,9% początkowo seronegatywnych pacjentek stwierdzono serokonwersję z wytworzeniem przeciwciał przeciwko obu typom wirusa HPV 16 i 18 po upływie miesiąca od podania trzeciej dawki. Średnie geometryczne miana (Geometric Mean Titres - GMT) przeciwciał IgG indukowanych podaniem szczepionki znacznie przewyższały miana obserwowane u kobiet uprzednio zakażonych HPV, u których zakażenie ustąpiło (zakażenie naturalne). U pacjentek początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

W badaniu 001/007, które objęło kobiety w wieku od 15 do 25 lat w momencie szczepienia, oceniano odpowiedź immunologiczną przeciw HPV-16 i HPV-18 w okresie do 76 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki. W badaniu 023 (podgrupa badania 001/007) odpowiedź immunologiczną oszacowano aż do 88 miesięcy. Dane uzyskane od 111 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [83 mies.- 88 mies.] po podaniu pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 7 lat. Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,7;100) pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18.

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał IgG przeciwko zarówno HPV-16, jak i HPV-18, indukowanych szczepieniem, osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu, a następnie spadały do stałego poziomu utrzymującego się od 18. miesiąca do okresu obserwacji [83 mies.- 88 mies.]. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 11-krotnie wyższe, niż średnie geometryczne miana (GMT), mierzone przy użyciu testu ELISA, obserwowane u kobiet, które zwalczyły naturalną infekcję wirusem HPV. W badaniu 008 immunogenność w 7. miesiącu była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001.

W innym badaniu klinicznym (badanie 014) obejmującym kobiety w wieku od 15 do 55 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu). Jednakże wartości GMT były niższe u kobiet w wieku powyżej 25 lat. Pomimo to, wszystkie pacjentki były seropoztywne wobec obydwu typów wirusa przez cały okres obserwacji (do 18. miesiąca) przy poziomie przeciwciał przewyższającym około dziesięciokrotnie wartości występujące po naturalnym zakażeniu.

Odniesienie danych dotyczących skuteczności szczepionki Cervarix u młodych dorosłych kobiet w stosunku do grupy dziewcząt i nastolatek

W dwóch badaniach klinicznych obejmujących dziewczęta i nastolatki w wieku od 10 do 14 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu), z wartościami GMT co najmniej dwukrotnie przewyższającymi miana obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat. Powyższe dane dotyczące immunogenności wskazują na skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 10 do 14 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W przypadku szczepionek nie jest wymagana ocena właściwości farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej, płodności, toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu, rozwój pourodzeniowy (do końca okresu laktacji), nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane serologiczne wskazują na możliwość przenikania przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 do mleka w okresie laktacji u szczurów. Jednakże nie wiadomo, czy przeciwciała wytworzone pod wpływem tej szczepionki są wydzielane do mleka kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek (NaCl)
Sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄, 2 H₂O)
Woda do wstrzykiwań

Adiuwanty, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

4 lata.

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Dane dotyczące trwałości wskazują, że Cervarix w opakowaniach jednodawkowych zachowuje trwałość i może zostać podany, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosił do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w fiolce jednodawkowej (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej), w opakowaniach po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem, zawartość fiolki należy obejrzyć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań, szczepionka wielodawkowa
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ³	50 mikrogramów
--	----------------

³ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

Opakowanie wielodawkowe. Informacje dotyczące ilości dawek w fiolce patrz punkt 6.5

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała zawiesina. W trakcie przechowywania może powstawać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn nad osadem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 16 i 18 (patrz pkt. 5.1).

Wskazania te oparto na udowodnionej skuteczności u kobiet w wieku od 15 do 25 lat zaszczepionych szczepionką Cervarix oraz wykazaniu immunogenności szczepionki Cervarix u dziewcząt i kobiet w wieku od 10 do 25 lat.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom przednowotworowym szyjki macicy związanym z HPV-16 i (lub) HPV-18, patrz punkt 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecanym schematem szczepienia jest schemat 0, 1, 6 miesięcy.

Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby pacjentki, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Cervarix, ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

Dziewczeta w wieku poniżej 10 lat: Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewcząt poniżej 10 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentek z tej grupy wiekowej.

Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób będących w okresie ostrych, ciężkich chorób gorączkowych. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiednią obserwację na wypadek wystąpienia rzadkich reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Szczepionki Cervarix, w żadnym przypadku, nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio. Nie są dostępne dane na temat podawania podskórnego szczepionki Cervarix.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Cervarix należy podawać ostrożnie pacjentkom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy ani stosowania środków zapobiegawczych przed narażeniem na zakażenie HPV i chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Szczepionka Cervarix chroni przed chorobą wywołaną przez HPV typu 16 i 18. Inne onkogenne typy HPV również mogą wywołać raka szyjki macicy, w związku z czym regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i powinny być stosowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Nie wykazano, aby Cervarix wykazywał działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy, śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN) ani innych zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV.

Szczepionka Cervarix nie zapobiega powstawaniu zmian związanych z HPV u kobiet, które były zakażone HPV-16 lub HPV-18 w momencie zaszczepienia.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnionej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie były dotąd badane.

Nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjentki zakażone wirusem HIV lub otrzymujące leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszystkie zaszczepione pacjentki z tej grupy uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Nie ma aktualnie danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które pozwalałyby na wymienne zastosowanie szczepionki Cervarix i innych szczepionek przeciw HPV.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

We wszystkich badaniach klinicznych wyłączano z badania pacjentki, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi szczepionkami

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV).

Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia w odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach.

Po podaniu skojarzonej szczepionki dTpa-IPV, a następnie w odstępie miesiąca szczepionki Cervarix uzyskiwane średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV-16 i HPV-18 były niższe niż po podaniu samej szczepionki Cervarix. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie ze skojarzoną szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowaną) i typu B (rDNA) – szczepionka (HAB).

Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix (szczepionka HAB) nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzv typu A. Średnie geometryczne mian przeciwciał anti-HBs były niższe w przypadku jednoczesnego podania szczepionek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jednak znane, gdyż wskaźniki seroprotekcji nie uległy zmianie. W przypadku jednoczesnego zastosowania dwóch szczepionek, odsetek osób, które osiągnęły poziomy anti-HBs ≥ 10 mIU/ml wynosił 98,3% wobec 100% w przypadku podania tylko szczepionki Twinrix.

Jeżeli Cervarix ma być podany równocześnie z inną szczepionką w postaci wstrzyknięcia, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Stosowanie szczepionki Cervarix z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach skuteczności klinicznej około 60% kobiet otrzymujących Cervarix stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne. Brak jest przesłanek wskazujących, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych ma jakikolwiek wpływ na skuteczność szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można przypuszczać, że u pacjentek otrzymujących leczenie immunosupresyjne, może nie dochodzić do uzyskania wystarczającej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie.

4.6 Cięża i laktacja

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. W trakcie badań klinicznych poprzedzających rejestrację szczepionki, zgłoszono 1737 przypadków ciąży, z czego 870 przypadków u kobiet otrzymujących Cervarix. Ogółem, odsetek kobiet w ciąży, u których wystąpiły określone zdarzenia (np. urodzenie zdrowego dziecka, urodzenie dziecka z wadami wrodzonymi, poród przedwczesny oraz samoistne poronienie) był podobny w obu grupach.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie szczepionki na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane te są niewystarczające, aby zalecić stosowanie szczepionki Cervarix podczas ciąży. Dlatego też szczepienie należy odroczyć do momentu zakończenia ciąży.

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu szczepionki Cervarix, stosowanej u matek, na niemowlęta karmione piersią.

Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: bóle mięśniowe

Często: bóle stawowe

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: zakażenie górnych dróg oddechowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk; zmęczenie

Często: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Niezbyt często: inne reakcje w miejscu podania takie jak stwardnienie, miejscowe parestezje

U kobiet z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestniczek, u których nie stwierdzono obecności DNA onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestniczek seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa.

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Ponieważ podane poniżej działania niepożądane pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń, nie jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Limfadenopatia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego:

Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, kod ATC: J07BM02

Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, replikować się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Wirusy HPV-16 i HPV-18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy na całym świecie.

Badania kliniczne

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniano w dwóch kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych fazy II i III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, które objęły łącznie 19 778 kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

Do badania fazy II (badanie 001/007) włączono tylko kobiety, które:

- miały negatywny wynik testu na obecność DNA onkogennych typów HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68
- miały ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18; oraz
- miały prawidłowy wynik badania cytologicznego szyjki macicy.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie przygodnego zakażenia HPV-16 i (lub) HPV-18. Dodatkowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

Do badania fazy III (badanie 008) włączono kobiety bez uprzedniego badania przesiewowego pod kątem zakażenia HPV, tzn. niezależnie od wyjściowego wyniku badania cytologicznego oraz wyniku badania pod kątem HPV (serologicznego i DNA).

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia 2 i wyższego związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18. Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

W wyżej wymienionych badaniach klinicznych śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) stopnia 2 i 3 stanowiła zastępczy wskaźnik raka szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe szyjki macicy” w pkt. 4.1 odnoszą się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN stopnia 2/3).

Skuteczność profilaktyczna wobec zakażenia HPV-16/18 w populacji nienarażonej wcześniej na onkogenne typy HPV.

W ramach badania 001, kobiety (N=1 113) zostały zaszczepione, a skuteczność szczepionki oceniano do 27. miesiąca. Podgrupa kobiet (N=776) zaszczepionych w badaniu 001 była poddana dalszej obserwacji w ramach badania 007 przez okres do 6,4 roku (ok. 77 miesięcy) od podania pierwszej dawki (średni okres obserwacji wynosił 5,9 roku). Stwierdzono pięć przypadków przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 (4 przypadki HPV-16; 1 przypadek HPV-18) w grupie kontrolnej i jeden przypadek zakażenia HPV-16 w grupie zaszczepionej w badaniu 001.

W badaniu 007 skuteczność szczepionki Cervarix w odniesieniu do przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 wyniosła 100% (95% CI: 80,5; 100). Zaobserwowano 16 przypadków przetrwałego zakażenia HPV-16 i pięć przypadków przetrwałego zakażenia HPV-18; wszystkie te przypadki wystąpiły w grupie kontrolnej.

Skuteczność profilaktyczna u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu 008, główna analiza skuteczności objęła pełną kohortę zaszczepionych (TVC-1). Kohorta ta obejmowała wyłącznie kobiety z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w kierunku odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18) w momencie włączenia do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki Cervarix lub produktu kontrolnego. Kobiety z wykrytymi zmianami wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym lub bez wyników badania cytologicznego (0,5%) były wyłączone z analizy skuteczności.

Ogółem 74,0% kobiet zakwalifikowanych do badania, w momencie włączenia do badania miała status nienarażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 CIN stopnia 2 lub wyższego (CIN2+) oceniana w okresie do 15 miesięcy od podania ostatniej dawki szczepionki lub

produktu kontrolnego, oraz wskaźniki występowania 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia w kohorcie TVC-1 przedstawione są w poniższej tabeli:

Badanie 008	Cervarix		Kontrola		Skuteczność (97,9% CI)
	N	n	N	n	
CIN2+ (główny punkt końcowy)					
HPV-16 i/lub 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-miesięczne przetrwałe zakażenie (drugorzędowy punkt końcowy)					
HPV-16 i (lub) 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 = liczba pacjentek z każdej grupy kohorty TVC-1 n = liczba przypadków * punkty końcowe określone w protokole					

Wszystkie punkty końcowe osiągnęły poziom znamienności statystycznej dla HPV-16. Dla HPV-18 różnica pomiędzy grupą zaszczepioną a grupą kontrolną nie była znamienna statystycznie dla CIN2+ i 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia (kohorta TVC-1). Jednakże w założonej na wstępie analizie (TVC-2), która była identyczna z analizą TVC-1 (z wyjątkiem tego, że nie obejmowała kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego w momencie włączenia do badania klinicznego), kryterium 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia HPV-18 osiągnęło znamienność statystyczną, a skuteczność szczepionki dla tego punktu końcowego wynosiła 89,9% (97,9% CI: 11,3; 99,9). Zaobserwowano jeden przypadek w grupie zaszczepionej i dziesięć przypadków w grupie kontrolnej.

Kilka spośród zmian CIN2+ zawierało większą liczbę onkogennych typów wirusa (w tym typów innych, niż objęte szczepionką). Przeprowadzono dodatkową analizę w celu określenia skuteczności szczepionki w odniesieniu do zmian o przypuszczalnym związku przyczynowym z HPV-16 i (lub) HPV-18. W tej analizie typu post-hoc (przypisanie przypadków klinicznych) związek przyczynowy pomiędzy typem HPV, a wykrytą zmianą określano na podstawie typu wirusa HPV obecnego w próbce cytologicznej pochodzącej z poprzedniego pobrania (przed wykryciem zmiany). W oparciu o takie przypisanie przypadków analiza wykluczyła trzy przypadki CIN2+ (2 w grupie otrzymującej szczepionkę i 1 w grupie kontrolnej), które zostały uznane za niezwiązane przyczynowo z zakażeniem HPV-16 lub HPV-18 nabytym podczas udziału w badaniu. Z tej analizy wynika, że nie było przypadków CIN2+ zależnych przyczynowo od typu HPV 16 i (lub) 18 w grupie otrzymującej szczepionkę, natomiast w grupie kontrolnej wystąpiło 20 takich przypadków (skuteczność 100%, 97,9 CI: 74,2; 100).

Skuteczność profilaktyczna u kobiet z obecnym lub przebyłym zakażeniem

Nie znaleziono dowodów na działanie ochronne przed chorobą spowodowaną przez typy HPV obecne u pacjentek w momencie włączenia do badania (potwierdzone przez dodatni wynik testów DNA). Jednakże pacjentki zakażone przed szczepieniem jednym z typów HPV objętych szczepionką, były chronione przed chorobą wywołaną przez drugi z typów HPV.

W badaniu 008 u około 26% kobiet stwierdzono oznaki aktualnego lub przebytego zakażenia. U 20% kobiet wykryto dowody przebytego zakażenia (tzn. dodatni wynik badania serologicznego na HPV-16 i (lub) HPV-18). U 7% kobiet wykryto zakażenie w momencie szczepienia (tzn. dodatni wynik testu DNA dla HPV-16 i (lub) HPV-18), w tym tylko 0,5% miało dodatni wyniku testu DNA dla obydwu typów wirusa.

Immunogenność

W przypadku szczepionek przeciwko HPV nie określono minimalnego poziomu przeciwciał koniecznego do zapewnienia ochrony przed CIN stopnia 2 lub 3 lub przed przetrwałymi zakażeniami, związanymi z typami HPV objętymi szczepionką.

Odpowiedź na szczepienie w postaci wytworzonych przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu testu ELISA swoistego dla danego typu, o potwierdzonej korelacji z metodą neutralizacji opartej na teście z pseudowirionem (ang.: pseudovirion-based neutralisation assay, PBNA).

Immunogenność trzech dawek szczepionki Cervarix była oceniana w grupie 5 303 pacjentek w wieku od 10 do 55 lat.

W badaniach klinicznych, u 99,9% początkowo seronegatywnych pacjentek stwierdzono serokonwersję z wytworzeniem przeciwciał przeciwko obu typom wirusa HPV 16 i 18 po upływie miesiąca od podania trzeciej dawki. Średnie geometryczne miana (Geometric Mean Titres - GMT) przeciwciał IgG indukowanych podaniem szczepionki znacznie przewyższały miana obserwowane u kobiet uprzednio zakażonych HPV, u których zakażenie ustąpiło (zakażenie naturalne). U pacjentek początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

W badaniu 001/007, które objęło kobiety w wieku od 15 do 25 lat w momencie szczepienia, oceniano odpowiedź immunologiczną przeciw HPV-16 i HPV-18 w okresie do 76 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki. W badaniu 023 (podgrupa badania 001/007) odpowiedź immunologiczną oszacowano aż do 88 miesięcy. Dane uzyskane od 111 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [83 mies.- 88 mies.] po podaniu pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 7 lat. Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,7;100) pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18.

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał IgG przeciwko zarówno HPV-16, jak i HPV-18, indukowanych szczepieniem, osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu, a następnie spadały do stałego poziomu utrzymującego się od 18. miesiąca do okresu obserwacji [83 mies.- 88 mies.). Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 11-krotnie wyższe, niż średnie geometryczne miana (GMT), mierzone przy użyciu testu ELISA, obserwowane u kobiet, które zwalczyły naturalną infekcję wirusem HPV. W badaniu 008 immunogenność w 7. miesiącu była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001.

W innym badaniu klinicznym (badanie 014) obejmującym kobiety w wieku od 15 do 55 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu). Jednakże wartości GMT były niższe u kobiet w wieku powyżej 25 lat. Pomimo to, wszystkie pacjentki były seropoztywne wobec obydwu typów wirusa przez cały okres obserwacji (do 18. miesiąca) przy poziomie przeciwciał przewyższającym około dziesięciokrotnie wartości występujące po naturalnym zakażeniu.

Odniesienie danych dotyczących skuteczności szczepionki Cervarix u młodych dorosłych kobiet w stosunku do grupy dziewcząt i nastolatek

W dwóch badaniach klinicznych obejmujących dziewczęta i nastolatki w wieku od 10 do 14 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu), z wartościami GMT co najmniej dwukrotnie przewyższającymi miana obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat. Powyższe dane dotyczące immunogenności wskazują na skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 10 do 14 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W przypadku szczepionek nie jest wymagana ocena właściwości farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej, płodności, toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu, rozwój pourodzeniowy (do końca okresu laktacji), nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane serologiczne wskazują na możliwość przenikania przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 do mleka w okresie laktacji u szczurów. Jednakże nie wiadomo, czy przeciwciała wytworzone pod wpływem tej szczepionki są wydzielane do mleka kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek (NaCl)
Sodu diwodorofosforan dwuwodny ($\text{NaH}_2\text{PO}_4, 2 \text{H}_2\text{O}$)
Woda do wstrzykiwań

Adiuwanty, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

Szczepionkę należy zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu fiolki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C – 8°C). Jeśli nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, szczepionkę należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml zawiesiny w fiolce dwudawkowej (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej), w opakowaniach po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem, zawartość fiołki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Podczas pobierania szczepionki z fiołki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ³	50 mikrogramów
--	----------------

³ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Mętna, biała zawiesina. W trakcie przechowywania może powstawać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn nad osadem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 16 i 18 (patrz pkt. 5.1).

Wskazania te oparto na udowodnionej skuteczności u kobiet w wieku od 15 do 25 lat zaszczepionych szczepionką Cervarix oraz wykazaniu immunogenności szczepionki Cervarix u dziewcząt i kobiet w wieku od 10 do 25 lat.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom przednowotworowym szyjki macicy związanym z HPV-16 i (lub) HPV-18, patrz punkt 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecanym schematem szczepienia jest schemat 0, 1, 6 miesięcy.

Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby pacjentki, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Cervarix, ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

Dziewczeta w wieku poniżej 10 lat: Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewcząt poniżej 10 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentek z tej grupy wiekowej.

Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób będących w okresie ostrych, ciężkich chorób gorączkowych. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiednią obserwację na wypadek wystąpienia rzadkich reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Szczepionki Cervarix, w żadnym przypadku, nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio. Nie są dostępne dane na temat podawania podskórnego szczepionki Cervarix.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Cervarix należy podawać ostrożnie pacjentkom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy ani stosowania środków zapobiegawczych przed narażeniem na zakażenie HPV i chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Szczepionka Cervarix chroni przed chorobą wywołaną przez HPV typu 16 i 18. Inne onkogenne typy HPV również mogą wywołać raka szyjki macicy, w związku z czym regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i powinny być stosowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Nie wykazano, aby Cervarix wykazywał działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy, śródnaśluzkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN) ani innych zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV.

Szczepionka Cervarix nie zapobiega powstawaniu zmian związanych z HPV u kobiet, które były zakażone HPV-16 lub HPV-18 w momencie zaszczepienia.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnionej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie były dotąd badane.

Nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjentki zakażone wirusem HIV lub otrzymujące leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszystkie zaszczepione pacjentki z tej grupy uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Nie ma aktualnie danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które pozwalałyby na wymienne zastosowanie szczepionki Cervarix i innych szczepionek przeciw HPV.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

We wszystkich badaniach klinicznych wyłączano z badania pacjentki, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi szczepionkami

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV).

Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach.

Po podaniu skojarzonej szczepionki dTpa-IPV, a następnie w odstępie miesiąca szczepionki Cervarix, występowała tendencja do uzyskiwania niższych średnich geometrycznych miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV-16 i HPV-18 były niższe niż po podaniu samej szczepionki Cervarix. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie ze skojarzoną szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowaną) i typu B (rDNA) – szczepionka (HAB).

Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix (szczepionka HAB) nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzv typu A. Średnie geometryczne mian przeciwciał anti-HBs były niższe w przypadku jednoczesnego podania szczepionek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jednak znane, gdyż wskaźniki seroprotekcji nie uległy zmianie. W przypadku jednoczesnego zastosowania dwóch szczepionek odsetek osób, które osiągnęły poziomy anti-HBs $\geq 10\text{mIU/ml}$ wynosił 98,3% wobec 100% w przypadku podania tylko szczepionki Twinrix.

Jeżeli Cervarix ma być podany równocześnie z inną szczepionką w postaci wstrzyknięcia, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Stosowanie szczepionki Cervarix z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach skuteczności klinicznej około 60% kobiet otrzymujących Cervarix stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne. Brak jest przesłanek wskazujących, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych ma wpływ na skuteczność szczepionki.

Stosowanie szczepionki Cervarix z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można przypuszczać, że u pacjentek otrzymujących leczenie immunosupresyjne, może nie dochodzić do uzyskania wystarczającej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. W trakcie badań klinicznych poprzedzających rejestrację szczepionki, zgłoszono 1737 przypadków ciąży, z czego 870 przypadków u kobiet otrzymujących Cervarix. Ogółem, odsetek kobiet w ciąży, u których wystąpiły określone zdarzenia (np. urodzenie zdrowego dziecka, urodzenie dziecka z wadami wrodzonymi, poród przedwczesny oraz samoistne poronienie) był podobny w obu grupach.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie szczepionki na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane te są niewystarczające, aby zalecić stosowanie szczepionki Cervarix podczas ciąży. Dlatego też szczepienie należy odroczyć do momentu zakończenia ciąży.

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu szczepionki Cervarix, stosowanej u matek, na niemowlęta karmione piersią.

Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: bóle mięśniowe

Często: bóle stawowe

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: zakażenie górnych dróg oddechowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk; zmęczenie

Często: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Niezbyt często: inne reakcje w miejscu podania takie jak stwardnienie, miejscowe parestezje

U kobiet z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestniczek, u których nie stwierdzono obecności DNA onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestniczek seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa.

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Ponieważ podane poniżej działania niepożądane pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń, nie jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Limfadenopatia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego:

Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, kod ATC: J07BM02

Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, replikować się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Wirusy HPV-16 i HPV-18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy na całym świecie.

Badania kliniczne

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniano w dwóch kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych fazy II i III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, które objęły łącznie 19 778 kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

Do badania fazy II (badanie 001/007) włączono tylko kobiety, które:

- miały negatywny wynik testu na obecność DNA onkogennych typów HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68
- miały ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18; oraz
- miały prawidłowy wynik badania cytologicznego szyjki macicy.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie przygodnego zakażenia HPV-16 i (lub) HPV-18. Dodatkowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

Do badania fazy III (badanie 008) włączono kobiety bez uprzedniego badania przesiewowego pod kątem zakażenia HPV, tzn. niezależnie od wyjściowego wyniku badania cytologicznego oraz wyniku badania pod kątem HPV (serologicznego i DNA).

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia 2 i wyższego związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18. Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez dwanaście miesięcy.

W wyżej wymienionych badaniach klinicznych śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) stopnia 2 i 3 stanowiła zastępczy wskaźnik raka szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe szyjki macicy” w pkt. 4.1 odnoszą się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN stopnia 2/3).

Skuteczność profilaktyczna wobec zakażenia HPV-16/18 w populacji nienarażonej wcześniej na onkogenne typy HPV.

W ramach badania 001, kobiety (N=1 113) zostały zaszczepione, a skuteczność szczepionki oceniano do 27. miesiąca. Podgrupa kobiet (N=776) zaszczepionych w badaniu 001 była poddana dalszej obserwacji w ramach badania 007 przez okres do 6,4 roku (ok. 77 miesięcy) od podania pierwszej dawki (średni okres obserwacji wynosił 5,9 roku). Stwierdzono pięć przypadków przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 (4 przypadki HPV-16; 1 przypadek HPV-18) w grupie kontrolnej i jeden przypadek zakażenia HPV-16 w grupie zaszczepionej w badaniu 001.

W badaniu 007 skuteczność szczepionki Cervarix w odniesieniu do przetrwałego 12-miesięcznego zakażenia HPV-16/18 wyniosła 100% (95% CI: 80,5; 100). Zaobserwowano 16 przypadków przetrwałego zakażenia HPV-16 i pięć przypadków przetrwałego zakażenia HPV-18; wszystkie te przypadki wystąpiły w grupie kontrolnej.

Skuteczność profilaktyczna u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu 008, główna analiza skuteczności objęła pełną kohortę zaszczepionych (TVC-1). Kohorta ta obejmowała wyłącznie kobiety z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w kierunku odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18) w momencie włączenia do badania, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki Cervarix lub produktu kontrolnego. Kobiety z wykrytymi zmianami wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym lub bez wyników badania cytologicznego (0,5%) były wyłączone z analizy skuteczności.

Ogółem 74,0% kobiet zakwalifikowanych do badania, w momencie włączenia do badania miała status nienarażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 CIN stopnia 2 lub wyższego (CIN2+) oceniana w okresie do 15 miesięcy od podania ostatniej dawki szczepionki lub

produktu kontrolnego, oraz wskaźniki występowania 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia w kohorcie TVC-1 przedstawione są w poniższej tabeli:

Badanie 008	Cervarix		Kontrola		Skuteczność (97,9% CI)
	N	n	N	n	
CIN2+ (główny punkt końcowy)					
HPV-16 i/lub 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-miesięczne przetrwałe zakażenie (drugorzędowy punkt końcowy)					
HPV-16 i (lub) 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 = liczba pacjentek z każdej grupy kohorty TVC-1 n = liczba przypadków * punkty końcowe określone w protokole					

Wszystkie punkty końcowe osiągnęły poziom znamienności statystycznej dla HPV-16. Dla HPV-18 różnica pomiędzy grupą zaszczepioną a grupą kontrolną nie była znamienna statystycznie dla CIN2+ i 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia (kohorta TVC-1). Jednakże w założonej na wstępie analizie (TVC-2), która była identyczna z analizą TVC-1 (z wyjątkiem tego, że nie obejmowała kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego w momencie włączenia do badania klinicznego), kryterium 12-miesięcznego przetrwałego zakażenia HPV-18 osiągnęło znamienność statystyczną, a skuteczność szczepionki dla tego punktu końcowego wynosiła 89,9% (97,9% CI: 11,3; 99,9). Zaobserwowano jeden przypadek w grupie zaszczepionej i dziesięć przypadków w grupie kontrolnej.

Kilka spośród zmian CIN2+ zawierało większą liczbę onkogennych typów wirusa (w tym typów innych, niż objęte szczepionką). Przeprowadzono dodatkową analizę w celu określenia skuteczności szczepionki w odniesieniu do zmian o przypuszczalnym związku przyczynowym z HPV-16 i (lub) HPV-18. W tej analizie typu post-hoc (przypisanie przypadków klinicznych) związek przyczynowy pomiędzy typem HPV, a wykrytą zmianą określano na podstawie typu wirusa HPV obecnego w próbce cytologicznej pochodzącej z poprzedniego pobrania (przed wykryciem zmiany). W oparciu o takie przypisanie przypadków analiza wykluczyła trzy przypadki CIN2+ (2 w grupie otrzymującej szczepionkę i 1 w grupie kontrolnej), które zostały uznane za niezwiązane przyczynowo z zakażeniem HPV-16 lub HPV-18 nabytym podczas udziału w badaniu. Z tej analizy wynika, że nie było przypadków CIN2+ zależnych przyczynowo od typu HPV 16 i (lub) 18 w grupie otrzymującej szczepionkę, natomiast w grupie kontrolnej wystąpiło 20 takich przypadków (skuteczność 100%, 97,9 CI: 74,2; 100).

Skuteczność profilaktyczna u kobiet z obecnym lub przebyłym zakażeniem

Nie znaleziono dowodów na działanie ochronne przed chorobą spowodowaną przez typy HPV obecne u pacjentek w momencie włączenia do badania (potwierdzone przez dodatni wynik testów DNA). Jednakże pacjentki zakażone przed szczepieniem jednym z typów HPV objętych szczepionką, były chronione przed chorobą wywołaną przez drugi z typów HPV.

W badaniu 008 u około 26% kobiet stwierdzono oznaki aktualnego lub przebytego zakażenia. U 20% kobiet wykryto dowody przebytego zakażenia (tzn. dodatni wynik badania serologicznego na HPV-16 i (lub) HPV-18). U 7% kobiet wykryto zakażenie w momencie szczepienia (tzn. dodatni wynik testu DNA dla HPV-16 i (lub) HPV-18), w tym tylko 0,5% miało dodatni wyniku testu DNA dla obydwu typów wirusa.

Immunogenność

W przypadku szczepionek przeciwko HPV nie określono minimalnego poziomu przeciwciał koniecznego do zapewnienia ochrony przed CIN stopnia 2 lub 3 lub przed przetrwałymi zakażeniami, związanymi z typami HPV objętymi szczepionką.

Odpowiedź na szczepienie w postaci wytworzonych przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu testu ELISA swoistego dla danego typu, o potwierdzonej korelacji z metodą neutralizacji opartej na teście z pseudowirionem (ang.: pseudovirion-based neutralisation assay, PBNA).

Immunogenność trzech dawek szczepionki Cervarix była oceniana w grupie 5 303 pacjentek w wieku od 10 do 55 lat.

W badaniach klinicznych, u 99,9% początkowo seronegatywnych pacjentek stwierdzono serokonwersję z wytworzeniem przeciwciał przeciwko obu typom wirusa HPV 16 i 18 po upływie miesiąca od podania trzeciej dawki. Średnie geometryczne miana (Geometric Mean Titres - GMT) przeciwciał IgG indukowanych podaniem szczepionki znacznie przewyższały miana obserwowane u kobiet uprzednio zakażonych HPV, u których zakażenie ustąpiło (zakażenie naturalne). U pacjentek początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

W badaniu 001/007, które objęło kobiety w wieku od 15 do 25 lat w momencie szczepienia, oceniano odpowiedź immunologiczną przeciw HPV-16 i HPV-18 w okresie do 76 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki. W badaniu 023 (podgrupa badania 001/007) odpowiedź immunologiczną oszacowano aż do 88 miesięcy. Dane uzyskane od 111 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [83 mies.- 88 mies.] po podaniu pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 7 lat. Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,7;100) pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18.

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał IgG przeciwko zarówno HPV-16, jak i HPV-18, indukowanych szczepieniem, osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu, a następnie spadały do stałego poziomu utrzymującego się od 18. miesiąca do okresu obserwacji [83 mies.- 88 mies.). Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 11-krotnie wyższe, niż średnie geometryczne miana (GMT), mierzone przy użyciu testu ELISA, obserwowane u kobiet, które zwalczyły naturalną infekcję wirusem HPV. W badaniu 008 immunogenność w 7. miesiącu była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001.

W innym badaniu klinicznym (badanie 014) obejmującym kobiety w wieku od 15 do 55 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu). Jednakże wartości GMT były niższe u kobiet w wieku powyżej 25 lat. Pomimo to, wszystkie pacjentki były seropozytywne wobec obydwu typów wirusa przez cały okres obserwacji (do 18. miesiąca) przy poziomie przeciwciał przewyższającym około dziesięciokrotnie wartości występujące po naturalnym zakażeniu.

Odniesienie danych dotyczących skuteczności szczepionki Cervarix u młodych dorosłych kobiet w stosunku do grupy dziewcząt i nastolatek

W dwóch badaniach klinicznych obejmujących dziewczęta i nastolatki w wieku od 10 do 14 lat, serokonwersję wobec obu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, zaobserwowano u wszystkich pacjentek po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu), z wartościami GMT co najmniej dwukrotnie przewyższającymi miana obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat. Powyższe dane dotyczące immunogenności wskazują na skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 10 do 14 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W przypadku szczepionek nie jest wymagana ocena właściwości farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej, płodności, toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu, rozwój pourodzeniowy (do końca okresu laktacji), nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane serologiczne wskazują na możliwość przenikania przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 do mleka w okresie laktacji u szczurów. Jednakże nie wiadomo, czy przeciwciała wytworzone pod wpływem tej szczepionki są wydzielane do mleka kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek (NaCl)

Sodu diwodorofosforan dwuwodny ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Woda do wstrzykiwań

Adiuwanty, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

4 lata.

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Dane dotyczące trwałości wskazują, że Cervarix w opakowaniach jednodawkowych zachowuje trwałość i może zostać podany, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosił do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z korkiem tłoka (z gumy butylowej), z igłą lub bez igły, w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

W trakcie przechowywania ampułko-strzykawki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to zjawisko prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

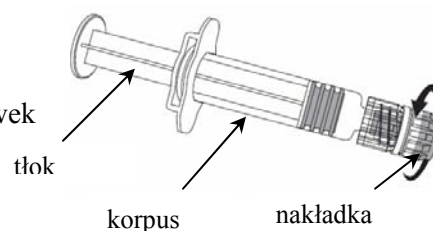
Przed podaniem, zawartość ampułko-strzykawki należy obejrzyć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

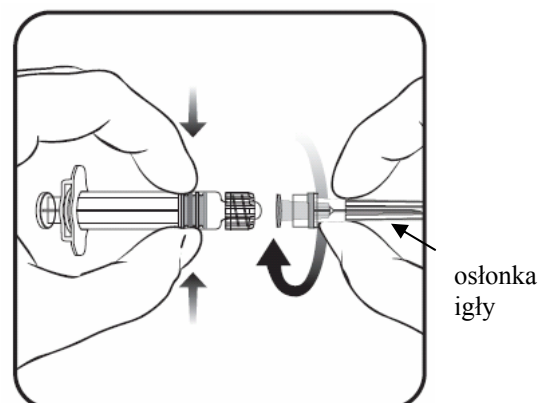
Instrukcja podania szczepionki w ampułkostrzykawce:

1. Trzymając jedną ręką **korpus** strzykawki (należy unikać trzymania nakładki) należy odkręcić nakładkę strzykawki wykonując obrót w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



2. W celu dołączenia igły do strzykawki należy przekręcić igłę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do momentu jej zablokowania.

3. Należy usunąć osłonkę igły, która czasem może być lekko sztywna.



4. Należy podać szczepionkę.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców substancji biologicznie czynnej

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

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany zapewnić wdrożenie i funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, jak to zostało opisane w wersji 2 zawartej w Module 1.8.1 Wniosku o Dopuszczenie do Obrotu, jeszcze przed wprowadzeniem produktu do obrotu oraz tak długo jak produkt będzie w obrocie.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do prowadzenia badań oraz dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii, jak to zostało przyjęte w wersji 2 Planu Zarządzania Ryzykiem (PZR) przedstawionej

w Module 1.8.1 Wniosku o Dopuszczenie do Obrotu oraz w kolejnych aktualizacjach PZR uzgodnionych przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP w sprawie Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem powinien zostać przedłożony w tym samym czasie co następny okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Dodatkowo zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem powinien zostać przedłożony:

- Gdy pojawią się nowe informacje, które mogą mieć wpływ na dotychczasową Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii lub aktywności mające na celu zmniejszenie ryzyka
- W ciągu 60 dni od momentu osiągnięcia ważnych etapów (w zakresie monitorowania bezpieczeństwa lub zmniejszania ryzyka)
- Na wniosek EMEA.

Oficjalne zwolnienie serii: zgodnie z artykułem 114 dyrektywy 2001/83/WE z poprawkami, oficjalne zwolnienie serii zostanie przeprowadzone przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOLKA JEDNODAWKOWA, OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1, 10, 100 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{1,2} HPV typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{1,2} HPV typu 18	20 mikrogramów

¹ z adiuwantem AS04 zawierającym: 3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ²	50 mikrogramów
---	----------------

² adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań
1 fiołka
1 dawka (0,5 ml)

10 fiołek
10 x 1 dawka (0,5 ml)

100 fiołek
100 x 1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/419/001 – opakowanie po 1

EU/1/07/419/002 – opakowanie po 10

EU/1/07/419/003 – opakowanie po 100

13. NUMER SERII

Nr serii (lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOLKA WIELODAWKOWA, OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1, 10, 100 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań, szczepionka wielodawkowa
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{1,2} HPV typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{1,2} HPV typu 18	20 mikrogramów

¹ z adiuwantem AS04 zawierającym: 3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ²	50 mikrogramów
---	----------------

² adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań
1 fiołka
2 dawki (1 ml)

10 fiołek
10 x 2 dawki (1 ml)

100 fiołek
100 x 2 dawki (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu lub w ciągu 6 godzin pod warunkiem przechowywania w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/419/010 – opakowanie po 1
EU/1/07/419/011 – opakowanie po 10
EU/1/07/419/012 – opakowanie po 100

13. NUMER SERII

Nr serii (lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
AMPULKO-STRZYKAWKA Z IGLĄ LUB BEZ IGLY, OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1,
10 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 ^{1,2} HPV typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{1,2} HPV typu 18	20 mikrogramów

¹ z adiuwantem AS04 zawierającym: 3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ²	50 mikrogramów
---	----------------

² adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawk
10 x 1 dawka (0,5 ml)

1 ampułko-strzykawka + 1 igła
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawk + 10 igieł
10 x 1 dawka (0,5 ml)

1 ampułko-strzykawka + 2 igły
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawk + 20 igieł
10 x 1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/419/008 – opakowanie po 1 bez igły
EU/1/07/419/009 – opakowanie po 10 bez igły
EU/1/07/419/004 – opakowanie po 1 z 1 igłą
EU/1/07/419/006 – opakowanie po 10 z 10 igłami
EU/1/07/419/005 – opakowanie po 1 z 2 igłami
EU/1/07/419/007 – opakowanie po 10 z 20 igłami

13. NUMER SERII

Nr serii (lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁCE JEDNODAWKOWEJ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Cervarix
Zawiesina do wstrzykiwań

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁCE WIELODAWKOWEJ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Cervarix
Zawiesina do wstrzykiwań

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 dawki (1 ml)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Cervarix
Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix
3. Jak stosować szczepionkę Cervarix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix
6. Inne informacje

1. CO TO JEST SZCZEPIONKA CERVARIX I W JAKIM CELU SIĘ JĄ STOSUJE

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u dziewcząt i kobiet w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (wirus HPV) typu 16 i 18.

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy (zmiany w komórkach szyjki macicy, z których może rozwinąć się rak)

Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Typy wirusa HPV 16 i 18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy.

Po zaszczepieniu kobiety szczepionką Cervarix, jej system immunologiczny (system obronny organizmu) zacznie wytwarzać przeciwciała przeciwko typom 16 i 18 wirusa HPV. W badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka Cervarix zapobiega chorobom związanym z zakażeniem wirusem HPV-16 oraz HPV-18 u kobiet w wieku 15-25 lat. Szczepionka stymuluje także wytwarzanie przeciwciał u dziewcząt w wieku 10-14 lat.

Szczepionka Cervarix nie zawiera składników zakaźnych i nie może wywołać chorób spowodowanych wirusem HPV.

Szczepionka Cervarix nie służy do leczenia choroby/zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV, istniejących już w momencie szczepienia.

Szczepionka Cervarix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM SZCZEPIONKI CERVARIX

Kiedy nie stosować szczepionki Cervarix
jeśli u osoby, która ma zostać zaszczepiona:

- stwierdzono reakcję alergiczną (uczuleniową) na substancje czynne lub którykolwiek składnik szczepionki. Substancje czynne oraz pozostałe składniki szczepionki Cervarix są wymienione na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.
- występuje ciężka infekcja z wysoką temperaturą. Może być wówczas konieczne odłożenie szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując szczepionkę Cervarix

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona:

- miewa krwawienia lub łatwo dochodzi u niej do powstawania siniaków.
- choruje na jakąkolwiek chorobę w przebiegu, której dochodzi do osłabienia odporności na zakażenia taką jak zakażenie wirusem HIV.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Cervarix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione osoby.

Cervarix nie chroni przed chorobami wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 kobiet, u których w momencie szczepienia występuje już zakażenie tymi typami wirusa HPV.

Mimo, że szczepienie może zabezpieczać przed rakiem szyjki macicy, nie zastępuje regularnych badań w kierunku chorób szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza odnośnie badań cytologicznych (badań mających na celu kontrolę zmian w komórkach szyjki macicy wywołanych zakażeniem wirusem HPV) oraz stosowania środków zapobiegawczych i ochronnych.

W związku z tym, że Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) właściwe środki zapobiegawcze stosowane w celu ochrony przed zakażeniem wirusem HPV oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową powinny zostać zachowane.

Szczepionka Cervarix nie chroni przed innymi chorobami niewywołanymi wirusem HPV.

Czas trwania ochrony po szczepieniu obecnie nie jest jeszcze ustalony. W badaniach klinicznych u kobiet w wieku 15-25 lat obserwowano utrzymywanie się ochrony przez okres do 6,4 roku po podaniu pierwszej dawki. Potrzeba zastosowania dawki (dawek) przypominającej nie była badana.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi lekami

Szczepionka Cervarix może być podawana z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy (d), tężca (T) i krztuśca (bezkomórkowej, pa) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV) oraz ze skojarzoną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B. Szczepionki mogą być podane podczas tej samej wizyty, jednak w różne miejsca ciała (np. w przeciwległe ramiona).

Szczepionka Cervarix może nie wywołać optymalnej ochrony, jeśli zostanie zastosowana w tym samym czasie co leki zmniejszające odporność (osłabiające działanie układu immunologicznego).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne leki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszają ochrony uzyskanej po szczepieniu szczepionką Cervarix.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o otrzymanych ostatnio szczepionkach.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży. Jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia, należy skonsultować się z lekarzem. Zaleca się odroczenie kolejnej dawki do czasu rozwiązania ciąży.

Przed zastosowaniem szczepionki Cervarix w okresie karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie są dostępne dane na temat wpływu szczepionki Cervarix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ SZCZEPIONKĘ CERVARIX

Szczepionka zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę domięśniowo w górną część ramienia.

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u kobiet i dziewcząt powyżej 10 roku życia. Łącznie zostaną podane trzy dawki szczepionki, zgodnie z poniższym schematem:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce

Trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce

Jeśli jest to pożądane, schemat szczepienia może być zmodyfikowany. W celu uzyskania dalszych informacji należy poradzić się lekarza.

Jeżeli Cervarix (a nie inna szczepionka przeciwko HPV), zostanie podany jako pierwsza dawka szczepienia, zaleca się aby 3-dawkowy cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix.

Szczepionka nigdy nie może być podawana dożylnie.

Pominięcie kolejnej dawki szczepionki

Ważne jest przestrzeganie instrukcji lekarza lub pielęgniarki dotyczących wizyt w celu szczepienia. W razie nie zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza.

Jeżeli szczepiona osoba nie przyjęła pełnego cyklu szczepienia składającego się z trzech dawek, może nie uzyskać optymalnej odpowiedzi immunologicznej oraz ochrony w wyniku szczepienia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Cervarix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie badań klinicznych szczepionki Cervarix wystąpiły następujące działania niepożądane:

- ◆ Bardzo często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):
 - ból albo dyskomfort w miejscu podania
 - zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania
 - ból głowy
 - ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni (nie spowodowane aktywnością fizyczną)
 - zmęczenie

- ◆ Często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 100 dawek szczepionki):
 - dolegliwości żołądkowo-jelitowe w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
 - świąd, wysypka z zaczerwienieniem skóry, pokrzywka
 - ból stawów
 - gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Niezbyt często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 1000 dawek szczepionki):
 - zakażenie górnych dróg oddechowych (infekcja nosa, gardła lub tchawicy)
 - zawroty głowy
 - inne odczyny w miejscu podania takie jak twarde guzki, mrowienie lub zdrętwienie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Cervarix do obrotu:

- reakcje alergiczne, które można rozpoznać po:
 swędzącej wysypce rąk i stóp,
 obrzęku oczu i twarzy,
 trudnościach w oddychaniu i przetykaniu,
 nagłym spadku ciśnienia krwi oraz utracie przytomności.

Te reakcje najczęściej pojawiają się przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednakże, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- obrzęk węzłów chłonnych na szyi, pod pachami lub w pachwinach
- omdlenia, którym czasami towarzyszyć mogą drgawki lub sztywność

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SZCZEPIONKĘ CERVARIX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Cervarix po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie może chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3- <i>O</i> -deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ³	50 mikrogramów
---	----------------

³ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligrama Al ³⁺
---	---------------------------------------

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

- Inne składniki szczepionki to: sodu chlorek (NaCl), sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄, 2 H₂O) i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Cervarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań

Cervarix jest mętną, białą zawiesiną.

Cervarix jest dostępny w fiolkach jednodawkowych (0,5 ml) pakowanych po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Dane dotyczące trwałości wskazują, że Cervarix w opakowaniach jednodawkowych zachowuje trwałość i może zostać podany, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosił do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C.

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem zawartość fiolki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy wyrzucić.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań, szczepionka wielodawkowa

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix
3. Jak stosować szczepionkę Cervarix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix
6. Inne informacje

1. CO TO JEST SZCZEPIONKA CERVARIX I W JAKIM CELU SIĘ JĄ STOSUJE

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u dziewcząt i kobiet w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (wirus HPV) typu 16 i 18.

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy (zmiany w komórkach szyjki macicy, z których może rozwinąć się rak)

Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Typy wirusa HPV 16 i 18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy.

Po zaszczepieniu kobiety szczepionką Cervarix, jej system immunologiczny (system obronny organizmu) zacznie wytwarzać przeciwciała przeciwko typom 16 i 18 wirusa HPV. W badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka Cervarix zapobiega chorobom związanym z zakażeniem wirusem HPV-16 oraz HPV-18 u kobiet w wieku 15-25 lat. Szczepionka stymuluje także wytwarzanie przeciwciał u dziewcząt w wieku 10-14 lat.

Szczepionka Cervarix nie zawiera składników zakaźnych i nie może wywołać chorób spowodowanych wirusem HPV.

Szczepionka Cervarix nie służy do leczenia choroby/zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV, istniejących już w momencie szczepienia.

Szczepionka Cervarix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM SZCZEPIONKI CERVARIX

Kiedy nie stosować szczepionki Cervarix
jeśli u osoby, która ma zostać zaszczepiona:

- stwierdzono reakcję alergiczną (uczuleniową) na substancje czynne lub którykolwiek składnik szczepionki. Substancje czynne oraz pozostałe składniki szczepionki Cervarix są wymienione na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.
- występuje ciężka infekcja z wysoką temperaturą. Może być wówczas konieczne odłożenie szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując szczepionkę Cervarix

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona:

- miewa krwawienia lub łatwo dochodzi u niej do powstawania siniaków.
- choruje na jakąkolwiek chorobę w przebiegu, której dochodzi do osłabienia odporności na zakażenia taką jak zakażenie wirusem HIV.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Cervarix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione osoby.

Cervarix nie chroni przed chorobami wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 kobiet, u których w momencie szczepienia występuje już zakażenie tymi typami wirusa HPV.

Mimo, że szczepienie może zabezpieczać przed rakiem szyjki macicy, nie zastępuje regularnych badań w kierunku chorób szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza odnośnie badań cytologicznych (badań mających na celu kontrolę zmian w komórkach szyjki macicy wywołanych zakażeniem wirusem HPV) oraz stosowania środków zapobiegawczych i ochronnych.

W związku z tym, że Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) właściwe środki zapobiegawcze stosowane w celu ochrony przed zakażeniem wirusem HPV oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową powinny zostać zachowane.

Szczepionka Cervarix nie chroni przed innymi chorobami niewywołanymi wirusem HPV.

Czas trwania ochrony po szczepieniu obecnie nie jest jeszcze ustalony. W badaniach klinicznych u kobiet w wieku 15-25 lat obserwowano utrzymywanie się ochrony przez okres do 6,4 roku po podaniu pierwszej dawki. Potrzeba zastosowania dawki (dawek) przypominającej nie była badana.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi lekami

Szczepionka Cervarix może być podawana z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy (d), tężca (T) i krztuśca (bezkomórkowej, pa) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV) oraz ze skojarzoną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B. Szczepionki mogą być podane podczas tej samej wizyty, jednak w różne miejsca ciała (np. w przeciwległe ramiona).

Szczepionka Cervarix może nie wywołać optymalnej ochrony, jeśli zostanie zastosowana w tym samym czasie co leki zmniejszające odporność (osłabiające działanie układu immunologicznego).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne leki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszają ochrony uzyskanej po szczepieniu szczepionką Cervarix.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o otrzymanych ostatnio szczepionkach.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży. Jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia, należy skonsultować się z lekarzem. Zaleca się odroczenie kolejnej dawki do czasu rozwiązania ciąży.

Przed zastosowaniem szczepionki Cervarix w okresie karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie są dostępne dane na temat wpływu szczepionki Cervarix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ SZCZEPIONKĘ CERVARIX

Szczepionka zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę domięśniowo w górną część ramienia.

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u kobiet i dziewcząt powyżej 10 roku życia. Łącznie zostaną podane trzy dawki szczepionki, zgodnie z poniższym schematem:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce

Trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce

Jeśli jest to pożądane, schemat szczepienia może być zmodyfikowany. W celu uzyskania dalszych informacji należy poradzić się lekarza.

Jeżeli Cervarix (a nie inna szczepionka przeciwko HPV), zostanie podany jako pierwsza dawka szczepienia, zaleca się aby 3-dawkowy cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix.

Szczepionka nigdy nie może być podawana dożylnie.

Pominięcie kolejnej dawki szczepionki

Ważne jest przestrzeganie instrukcji lekarza lub pielęgniarki dotyczących wizyt w celu szczepienia. W razie nie zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza.

Jeżeli szczepiona osoba nie przyjęła pełnego cyklu szczepienia składającego się z trzech dawek, może nie uzyskać optymalnej odpowiedzi immunologicznej oraz ochrony w wyniku szczepienia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Cervarix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie badań klinicznych szczepionki Cervarix wystąpiły następujące działania niepożądane:

- ◆ Bardzo często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):
 - ból albo dyskomfort w miejscu podania
 - zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania
 - ból głowy
 - ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni (nie spowodowane aktywnością fizyczną)
 - zmęczenie

- ◆ Często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 100 dawek szczepionki):
 - dolegliwości żołądkowo-jelitowe w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
 - świąd, wysypka z zaczerwienieniem skóry, pokrzywka
 - ból stawów
 - gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Niezbyt często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 1000 dawek szczepionki):
 - zakażenie górnych dróg oddechowych (infekcja nosa, gardła lub tchawicy)
 - zawroty głowy
 - inne odczyny w miejscu podania takie jak twarde guzki, mrowienie lub zdrętwienie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Cervarix do obrotu:

- reakcje alergiczne, które można rozpoznać po:
 swędzącej wysypce rąk i stóp,
 obrzęku oczu i twarzy,
 trudnościach w oddychaniu i przetykaniu,
 nagłym spadku ciśnienia krwi oraz utracie przytomności.

Te reakcje najczęściej pojawiają się przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednakże, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- obrzęk węzłów chłonnych na szyi, pod pachami lub w pachwinach
- omdlenia, którym czasami towarzyszyć mogą drgawki lub sztywność

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SZCZEPIONKĘ CERVARIX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Cervarix po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Szczepionkę należy zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu fiolki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C). Jeśli nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, szczepionkę należy wyrzucić.

Leków nie należy wrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie może chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

- 3-*O*-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)³ 50 mikrogramów
- ³adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) ogółem 0,5 miligrama Al³⁺
- ⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.
- Inne składniki szczepionki to: sodu chlorek (NaCl), sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄, 2 H₂O) i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Cervarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań

Cervarix jest mętną, białą zawiesiną.

Cervarix jest dostępny w fiolkach dwudawkowych (1 ml) pakowanych po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

W trakcie przechowywania fiolki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

Przed podaniem zawartość fiolki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy wyrzucić.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Podczas pobierania szczepionki z fiolki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Cervarix
3. Jak stosować szczepionkę Cervarix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix
6. Inne informacje

1. CO TO JEST SZCZEPIONKA CERVARIX I W JAKIM CELU SIĘ JĄ STOSUJE

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u dziewcząt i kobiet w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (wirus HPV) typu 16 i 18.

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy (zmiany w komórkach szyjki macicy, z których może rozwinąć się rak)

Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Typy wirusa HPV 16 i 18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy.

Po zaszczepieniu kobiety szczepionką Cervarix, jej system immunologiczny (system obronny organizmu) zacznie wytwarzać przeciwciała przeciwko typom 16 i 18 wirusa HPV. W badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka Cervarix zapobiega chorobom związanym z zakażeniem wirusem HPV-16 oraz HPV-18 u kobiet w wieku 15-25 lat. Szczepionka stymuluje także wytwarzanie przeciwciał u dziewcząt w wieku 10-14 lat.

Szczepionka Cervarix nie zawiera składników zakaźnych i nie może wywołać chorób spowodowanych wirusem HPV.

Szczepionka Cervarix nie służy do leczenia choroby/zmian wywołanych zakażeniem wirusem HPV, istniejących już w momencie szczepienia.

Szczepionka Cervarix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM SZCZEPIONKI CERVARIX

Kiedy nie stosować szczepionki Cervarix
jeśli u osoby, która ma zostać zaszczepiona:

- stwierdzono reakcję alergiczną (uczuleniową) na substancje czynne lub którykolwiek składnik szczepionki. Substancje czynne oraz pozostałe składniki szczepionki Cervarix są wymienione na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.
- występuje ciężka infekcja z wysoką temperaturą. Może być wówczas konieczne odłożenie szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując szczepionkę Cervarix

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli osoba, która ma zostać zaszczepiona:

- miewa krwawienia lub łatwo dochodzi u niej do powstawania siniaków.
- choruje na jakąkolwiek chorobę w przebiegu, której dochodzi do osłabienia odporności na zakażenia taką jak zakażenie wirusem HIV.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Cervarix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione osoby.

Cervarix nie chroni przed chorobami wywołanymi przez wirus brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 kobiet, u których w momencie szczepienia występuje już zakażenie tymi typami wirusa HPV.

Mimo, że szczepienie może zabezpieczać przed rakiem szyjki macicy, nie zastępuje regularnych badań w kierunku chorób szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza odnośnie badań cytologicznych (badań mających na celu kontrolę zmian w komórkach szyjki macicy wywołanych zakażeniem wirusem HPV) oraz stosowania środków zapobiegawczych i ochronnych.

W związku z tym, że Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) właściwe środki zapobiegawcze stosowane w celu ochrony przed zakażeniem wirusem HPV oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową powinny zostać zachowane.

Szczepionka Cervarix nie chroni przed innymi chorobami niewywołanymi wirusem HPV.

Czas trwania ochrony po szczepieniu obecnie nie jest jeszcze ustalony. W badaniach klinicznych u kobiet w wieku 15-25 lat obserwowano utrzymywanie się ochrony przez okres do 6,4 roku po podaniu pierwszej dawki. Potrzeba zastosowania dawki (dawek) przypominającej nie była badana.

Stosowanie szczepionki Cervarix z innymi lekami

Szczepionka Cervarix może być podawana z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy (d), tężca (T) i krztuśca (bezkomórkowej, pa) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV) oraz ze skojarzoną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B. Szczepionki mogą być podane podczas tej samej wizyty, jednak w różne miejsca ciała (np. w przeciwległe ramiona).

Szczepionka Cervarix może nie wywołać optymalnej ochrony, jeśli zostanie zastosowana w tym samym czasie co leki zmniejszające odporność (osłabiające działanie układu immunologicznego).

W badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne leki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszają ochrony uzyskanej po szczepieniu szczepionką Cervarix.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o otrzymanych ostatnio szczepionkach.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży. Jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia, należy skonsultować się z lekarzem. Zaleca się odroczenie kolejnej dawki do czasu rozwiązania ciąży.

Przed zastosowaniem szczepionki Cervarix w okresie karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie są dostępne dane na temat wpływu szczepionki Cervarix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ SZCZEPIONKĘ CERVARIX

Szczepionka zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę domięśniowo w górną część ramienia.

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u kobiet i dziewcząt powyżej 10 roku życia. Łącznie zostaną podane trzy dawki szczepionki, zgodnie z poniższym schematem:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce

Trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce

Jeśli jest to pożądane, schemat szczepienia może być zmodyfikowany. W celu uzyskania dalszych informacji należy poradzić się lekarza.

Jeżeli Cervarix (a nie inna szczepionka przeciwko HPV), zostanie podany jako pierwsza dawka szczepienia, zaleca się aby 3-dawkowy cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix.

Szczepionka nigdy nie może być podawana dożylnie.

Pominięcie kolejnej dawki szczepionki

Ważne jest przestrzeganie instrukcji lekarza lub pielęgniarki dotyczących wizyt w celu szczepienia. W razie nie zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza.

Jeżeli szczepiona osoba nie przyjęła pełnego cyklu szczepienia składającego się z trzech dawek, może nie uzyskać optymalnej odpowiedzi immunologicznej oraz ochrony w wyniku szczepienia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Cervarix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie badań klinicznych szczepionki Cervarix wystąpiły następujące działania niepożądane:

- ◆ Bardzo często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki):
 - ból albo dyskomfort w miejscu podania
 - zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania
 - ból głowy
 - ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni (nie spowodowane aktywnością fizyczną)
 - zmęczenie

- ◆ Często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 100 dawek szczepionki):
 - dolegliwości żołądkowo-jelitowe w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha
 - świąd, wysypka z zaczerwienieniem skóry, pokrzywka
 - ból stawów
 - gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Niezbyt często (działania niepożądane, które mogą występować z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale większą niż 1 na 1000 dawek szczepionki):
 - zakażenie górnych dróg oddechowych (infekcja nosa, gardła lub tchawicy)
 - zawroty głowy
 - inne odczyny w miejscu podania takie jak twarde guzki, mrowienie lub zdrętwienie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Cervarix do obrotu:

- reakcje alergiczne, które można rozpoznać po:
 swędzącej wysypce rąk i stóp,
 obrzęku oczu i twarzy,
 trudnościach w oddychaniu i przetykaniu,
 nagłym spadku ciśnienia krwi oraz utracie przytomności.

Te reakcje najczęściej pojawiają się przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednakże, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- obrzęk węzłów chłonnych na szyi, pod pachami lub w pachwinach
- omdlenia, którym czasami towarzyszyć mogą drgawki lub sztywność

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SZCZEPIONKĘ CERVARIX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Cervarix po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie może chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16	20 mikrogramów
Białko L1 ^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18	20 mikrogramów

¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

²z adiuwantem AS04 zawierającym:

3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) ³	50 mikrogramów
--	----------------

³ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃)	ogółem 0,5 miligramu Al ³⁺
---	---------------------------------------

⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusia ni*.

- Inne składniki szczepionki to: sodu chlorek (NaCl), sodu diwodorofosforan dwuwodny (NaH₂PO₄, 2 H₂O) i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Cervarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Cervarix jest mętną, białą zawiesiną.

Cervarix jest dostępny w ampułko-strzykawkach, z igłami lub bez igieł, pakowanych po 1 i 10 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Dane dotyczące trwałości wskazują, że Cervarix w opakowaniach jednodawkowych zachowuje trwałość i może zostać podany, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosił do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C.

W trakcie przechowywania ampułko-strzykawki może powstać biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej.

Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

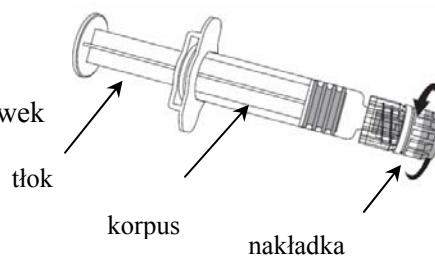
Przed podaniem zawartość ampułko-strzykawki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy wyrzucić.

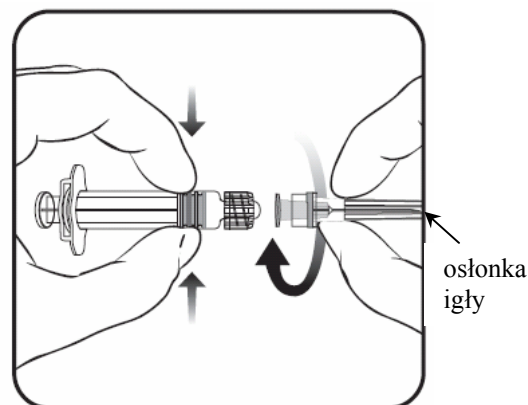
Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Instrukcja podania szczepionki w ampułkostrzykawce:

1. Trzymając jedną ręką **korpus** strzykawki (należy unikać trzymania nakładki) należy odkręcić nakładkę strzykawki wykonując obrót w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



2. W celu dołączenia igły do strzykawki należy przekręcić igłę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do momentu jej zablokowania.



3. Należy usunąć osłonkę igły, która czasem może być lekko sztywna.
4. Należy podać szczepionkę.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.