

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

|                                                                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 | 20 mikrogramów |

<sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

<sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:

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

|                                                                                   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <sup>3</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) | ogółem 0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

<sup>4</sup>białko 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.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W celu uzyskania ważnych informacji na temat danych wspierających to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.

| Wiek w momencie podania pierwszej dawki | Schemat szczepienia                                                                                       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 do 14 lat włącznie*                   | Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki |
| 15 lat i powyżej                        | Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu**                                                          |

\*Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki.

\*\* Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.

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

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

*Dzieci (w wieku < 9 lat)*

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dzieci w wieku poniżej 9 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.

#### Sposób podawania

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

Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnio (patrz punkt 4.4).

W przypadku gdy szczepionka Cervarix ma być podana w tym samym czasie co inna szczepionka podawana we wstrzyknięciu, obie szczepionki należy podać w różne miejsca (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **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 odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących 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.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób, u których występują ostre, ciężkie choroby przebiegające z gorączką. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Szczepionki tej 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 pacjentom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

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

Szczepionka Cervarix będzie chronić tylko przed chorobami wywołanymi przez HPV typu 16 i 18 i w pewnym stopniu przed chorobami wywołanymi przez inne określone onkogenne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego powodu należy nadal stosować odpowiednie środki ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Szczepionka ta jest stosowana tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby. Nie wykazano, aby szczepionka ta wykazywała działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Nie zaleca się też stosowania szczepionki w celu zapobiegania rozwojowi innych istniejących zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV lub występujących już infekcji spowodowanych zarówno przez objęte szczepionką jak i inne, nie zawarte w szczepionce typy HPV (patrz punkt 5.1 „Skuteczność u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 na początku badania”).

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy. W związku z tym, iż żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna oraz z uwagi na fakt, że szczepionka Cervarix nie zapewni ochrony przed wszystkimi typami HPV lub działania przeciw istniejącym zakażeniom wirusem HPV, regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i należy je wykonywać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie zostały dotąd ustalone.

Z wyjątkiem przypadków zastosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), dla których istnieją ograniczone dane dotyczące immunogenności (patrz punkt 5.1), nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni pacjenci 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 pacjentów, którzy otrzymali 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 mian 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 Twinrix lub ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) – szczepionka Engerix B. Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzv typu A. Średnie geometryczne stężenia przeciwciał anti-HBs były znacząco 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  $\geq 10$  mIU/ml wynosił 98,3% wobec 100% w przypadku podania tylko szczepionki Twinrix. Podobne wyniki obserwowano po jednoczesnym podaniu szczepionek Cervarix i Engerix B, gdzie 97% osób osiągnęło poziomy przeciwciał anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml, w porównaniu do 100% osób w przypadku podania tylko szczepionki Engerix B.

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 klinicznych 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

Patrz punkt 4.4.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. Dane dotyczące kobiet w ciąży, uzyskane z rejestrów ciążowych, badań epidemiologicznych oraz na skutek nieumyślnej ekspozycji podczas badań klinicznych, są niewystarczające aby stwierdzić, czy podanie szczepionki Cervarix wpływa na ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników ciąży, w tym poronień samoistnych.

Jednakże w trakcie badań klinicznych zgłoszono 10 476 przypadki ciąży, z czego 5387 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).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży.

Kobietom w ciąży oraz starającym się zajść w ciążę zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

## Karmienie piersią

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.

## Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć tymczasowy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

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. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat, szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

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.

#### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

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  $< 1/100$ )

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Częstość</b> | <b>Działania niepożądane</b>                                                                 |
|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania kliniczne</b>               |                 |                                                                                              |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Niezbyt często  | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                                           |
| 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              | Często          | Swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka                                                          |

|                                                   |                |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| podskórnej                                        |                |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często  | bóle mięśniowe                                                                                                                            |
|                                                   | Często         | bóle stawowe                                                                                                                              |
| 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                                                               |
| <b>Dane po wprowadzeniu do obrotu</b>             |                |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Nie znana*     | Limfadenopatia                                                                                                                            |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Nie znana*     | Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Nie znana*     | Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4). |

\* Ponieważ te działania niepożądane zgłaszano w ramach raportów spontanicznych, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, 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, namnażać 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.

Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków śródnapłonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z obecnością tych typów HPV oraz 78% przypadków

śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3) związanej z zakażeniem HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka narządów płciowych i odbytu (około 30%). Wśród nich HPV 45, 31 i 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz w gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu” w pkt. 4.1 odnosi się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji sromu wysokiego stopnia (VIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji pochwy wysokiego stopnia (VaIN 2/3) oraz śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3).

## Badania kliniczne

### Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 15 do 25 lat

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 wyjściowych wyników: badania cytologicznego, badania serologicznego pod kątem HPV oraz badania HPV-DNA.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia co najmniej 2 związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 (HPV-16/18). Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3 (CIN 2/3) oraz nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy (AIS) zostały wykorzystane w badaniach klinicznych jako zastępcze markery raka szyjki macicy.

Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez sześć i dwanaście miesięcy.

Wykazano, że również zakażenie przetrwałe utrzymujące się przez przynajmniej sześć miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) raka szyjki macicy u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

### 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.



W badaniu HPV-023, osoby z kohorty brazylijskiej (N=437) biorące udział w badaniu 001/007 były obserwowane średnio przez okres 8,9 lat (standardowe odchylenie 0,4 roku) od podania pierwszej dawki. W momencie zakończenia badania, w grupie osób zaszczepionych w badaniu HPV-023 nie było przypadków infekcji lub zmian histopatologicznych związanych z HPV-16 lub HPV-18. W grupie placebo, wystąpiły 4 przypadki 6-miesięcznego oraz 1 przypadek 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego. Badanie nie zostało zaprojektowane, aby wykazać różnicę pomiędzy grupą zaszczepionych a grupą placebo w tych punktach końcowych.

#### Skuteczność profilaktyczna przed zakażeniem HPV-16/18 u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu HPV-008, wstępne analizy skuteczności objęły kohortę zgodną z protokołem, ang.: ATP- According to Protocol (kohorta ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie). Kohorta obejmowała kobiety z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego lub ze zmianami śródnamionkowymi niskiego stopnia na początku badania, wykluczono zaś tylko kobiety ze zmianami śródnamionkowymi wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym (0,5% całkowitej populacji). Zliczanie przypadków dla kohorty ATP rozpoczęto w pierwszym dniu po podaniu trzeciej dawki szczepionki.

74% kobiet zakwalifikowanych do badania nie było narażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18 (tzn. z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w momencie włączenia do badania). Przeprowadzone zostały dwie analizy dotyczące badania HPV-008: analiza warunkowana wystąpieniem zdarzenia przeprowadzana w przypadku, wystąpienia w kohorcie ATP przynajmniej 36 zmian CIN stopnia 2 związanego w HPV16/18 oraz analiza po zakończeniu badania.

Skuteczność szczepionki przeciw pierwotnemu punktowi końcowemu (CIN stopnia co najmniej 2) w analizie po zakończeniu badania przedstawiona została w tabeli 1. W analizie uzupełniającej oceniono skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom CIN stopnia co najmniej 3 związanym z HPV16/18.

**Tabela 1: Skuteczność szczepionki przeciw zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z zakażeniem HPV 16/18 (kohorta ATP).**

| Punkt końcowy<br>HPV-16/18 | Kohorta ATP <sup>(1)</sup>                    |                        |                            |
|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                            | Analiza po zakończeniu badania <sup>(3)</sup> |                        |                            |
|                            | Cervarix<br>(N = 7338)                        | Kontrola<br>(N = 7305) | % Skuteczności<br>(95% CI) |
|                            | n <sup>(2)</sup>                              | n                      |                            |
| CIN2+                      | 5                                             | 97                     | 94,9% (87,7;98,4)          |
| CIN3+                      | 2                                             | 24                     | 91,7% (66,6;99,1)          |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków

<sup>(1)</sup> ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).

<sup>(2)</sup> obejmuje 4 przypadki CIN2+ oraz 2 przypadki CIN3+ w przypadku których inny onkogenny typ HPV został zidentyfikowany w obrębie zmiany chorobowej, łącznie z HPV-16 lub HPV-18. Te przypadki zostały wykluczone z analizy oznaczającej typ HPV (patrz tabela poniżej).

<sup>(3)</sup> średni okres obserwacji 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność wynosiła 92,9% (96,1% Ci:79,9;98,3) wobec CIN 2+ oraz 80% (96,1% CI:0,3;98,1) wobec CIN3+. Dodatkowo wykazano, statystycznie istotną skuteczność szczepionki wobec CIN2+ związanej z HPV-16 oraz wobec CIN2+ związanej z HPV-18.

Dalsze badanie przypadków, w których zidentyfikowano większą ilość typów HPV przeprowadzono z wykorzystaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w przynajmniej jednej z dwóch wcześniejszych próbek cytologicznych. Dodatkowo dla typów wykrytych w zmianach chorobowych różnicowano typy HPV, które z największym prawdopodobieństwem odpowiadały za zmianę (przypisanie typu HPV). Te post-hoc analizy wykluczyły przypadki (w grupie zaszczonej i w grupie kontrolnej) niezwiązane przyczynowo z zakażeniami HPV-16 lub HPV-18 nabytymi w czasie trwania badania.

Bazując na analizie post-hoc przypisania typu HPV wykonanej po zakończeniu badania, stwierdzono 1 przypadek CIN2+ w grupie osób zaszczonej, w porównaniu z 92 przypadkami w grupie kontrolnej (skuteczność 98,9% (95%CI: 93,8;100)) oraz brak przypadków CIN3+ w grupie osób zaszczonej, w porównaniu do 22 przypadków CIN3+ w grupie kontrolnej (skuteczność 100% (95%CI:81,8;100)).

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN stopnia 1 związanych z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN1+ związanych z HPV 16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 91,7% (96,1% CI: 82,4;96,7). W analizie wykonanej po zakończeniu badania, skuteczność szczepionki wobec CIN1 związanej z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 92,8% (95%CI: 87,1;96,4).

W analizie na koniec badania potwierdzono dwa przypadki VIN2+ lub VaIN2+ związane z HPV-16 lub HPV-18 w grupie kobiet zaszczonej oraz 7 przypadków w grupie kontrolnej w kohorcie ATP. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupą kobiet zaszczonej, a grupą kontrolną dla tych punktów końcowych.

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6 oraz 12 miesięczne zakażenia przetrwałe) związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie ATP w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2: Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta ATP).**

| Punkt końcowy HPV-16/18                   | Kohorta ATP <sup>(1)</sup>                    |                        |                         |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                           | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |                        |                         |
|                                           | Cervarix<br>(N = 7338)                        | Kontrola<br>(N = 7305) | % Skuteczności (95% CI) |
|                                           | n/N                                           | n/N                    |                         |
| <b>6-miesięczne zakażenie przetrwałe</b>  | 35/7182                                       | 588/7137               | 94,3% (92,0;96,1)       |
| <b>12-miesięczne zakażenie przetrwałe</b> | 26/7082                                       | 354/7038               | 92,9% (89,4;95,4)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
<sup>(1)</sup> ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).  
<sup>(2)</sup> obserwacja średnio do 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

Wyniki skuteczności w analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia wynosiły 94,3% (96,1% CI:91,5;96,3) wobec 6-miesięcznego zakażenia przetrwałego oraz 91,4% (96,1 CI: 89,4;95,4) wobec 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego.

Skuteczność przeciwko HPV-16/18 u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 w momencie włączenia do badania.

Nie udowodniono działania ochronnego w stosunku do chorób wywoływanych przez typy HPV, wobec których osoby badane były HPV DNA-pozytywne w momencie włączenia do badania.

Jednakże, osoby zakażone przed szczepieniem (HPV DNA-pozytywne) jednym z typów HPV objętych szczepionką uzyskały ochronę przed kliniczną chorobą spowodowaną przez inny (drugi) typ HPV objęty szczepionką.

Skuteczność wobec HPV-16 i HPV-18 u kobiet z lub bez aktualnej lub wcześniejszej infekcji spowodowanej przez wirusy HPV-16 lub HPV-18.

Pełna kohorta zaszczepionych (ang.: Total Vaccinated Cohort - TVC) obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. Kohorta ta obejmowała kobiety z lub bez aktualnej i/lub wcześniejszej infekcji HPV. Liczenie przypadków w kohorcie TVC rozpoczęto w 1 dniu po podaniu pierwszej dawki.

Szacowana skuteczność szczepionki jest niższa dla kohorty TVC, gdyż zawiera ona kobiety z istniejącymi wcześniej infekcjami/zmianami chorobowymi, na które szczepionka Cervarix nie wpływa.

Kohorta TVC jest zbliżona do ogólnej populacji kobiet w wieku od 15-25 lat.

Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Skuteczność szczepionki przeciwko zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)**

| Punkt końcowy HPV-16/18 | TVC <sup>(1)</sup>                            |                        |                         |
|-------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                         | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |                        |                         |
|                         | Cervarix<br>(N = 8694)                        | Kontrola<br>(N = 8708) | % Skuteczności (95% CI) |
|                         | n                                             | n                      |                         |
| CIN2+                   | 90                                            | 228                    | 60,7% (49,6;69,5)       |
| CIN3+                   | 51                                            | 94                     | 45,7% (22,9;62,2)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
(<sup>1</sup>) TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami.  
(<sup>2</sup>) średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6- i 12-miesięczne przetrwałe infekcje) związanym z HPV-16/18 obserwowane w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4. Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)**

| Punkt końcowy HPV-16/18           | TVC <sup>(1)</sup>                            |           |                         |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|-------------------------|
|                                   | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |           |                         |
|                                   | Cervarix                                      | Kontrola  | % Skuteczności (95% CI) |
|                                   | n/N                                           | n/N       |                         |
| 6-miesięczna przetrwała infekcja  | 504/8863                                      | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8)       |
| 12-miesięczna przetrwała infekcja | 335/8648                                      | 767/8671  | 57,5% (51,7;62,8)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
(<sup>1</sup>) TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami.

(2) średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

### Ogólny wpływ szczepionki na obciążenie chorobami szyjki macicy spowodowanymi wirusami HPV

W badaniu HPV-008, częstotliwość występowania zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ HPV DNA w zmianach porównano między grupami otrzymującymi placebo i szczepionkę. W kohorcie TVC oraz TVC-naive analiza po zakończeniu badania wykazała skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia. (tabela 5). Kohorta TVC-naive jest podgrupą kohorty TVC, obejmującą kobiety z normalnym (prawidłowym) wynikiem badania cytologicznego, które były HPV DNA negatywne w stosunku do 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne w stosunku do HPV 16 i HPV 18 na początku badania.

**Tabela 5. Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ DNA HPV w zmianach.**

| Analiza po zakończeniu badania <sup>(3)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                |          |           |          |           |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Cervarix |           | kontrola |           | % Skuteczności<br>(95% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N        | Przypadki | N        | Przypadki |                            |
| <b>CIN2+</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |           |          |           |                            |
| TVC-naive <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5466     | 61        | 5452     | 172       | 64,9% (52,7;74,2)          |
| TVC <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8694     | 287       | 8708     | 428       | 33,1% (22,2;42,6)          |
| <b>CIN3+</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |           |          |           |                            |
| TVC-naive <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5466     | 3         | 5452     | 44        | 93,2% (78,9;98,7)          |
| TVC <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8694     | 86        | 8708     | 158       | 45,6% (28,8;58,7)          |
| N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup                                                                                                                                                                                                                                     |          |           |          |           |                            |
| <sup>(1)</sup> TVC-naive obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały normalny wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania |          |           |          |           |                            |
| <sup>(2)</sup> TVC: obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania.                                                                        |          |           |          |           |                            |
| <sup>(3)</sup> średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki                                                                                                                                                                                                                        |          |           |          |           |                            |

Analiza po zakończeniu badania wykazała, że szczepionka Cervarix zredukowała liczbę procedur terapeutycznych (w tym konizacja szyjki macicy pętlą elektrochirurgiczną (LEEP), konizacja chirurgiczna zimnym nożem oraz procedury laserowe) o 70,2% (95% CI:57,8;73,3) w kohorcie TVC-naive oraz o 33,2% (95% CI:20,8;43,7) w kohorcie TVC.

### Skuteczność ochrony krzyżowej.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu histopatologicznym oraz wirusologicznym punktom końcowym (przetrwale zakażenia) związanym z 12 nie objętymi szczepionką typami HPV oszacowano w badaniu HPV-008. Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu oszacowania skuteczności wobec chorób powodowanych przez pojedyncze typy HPV. Na wyniki analiz przeprowadzonych w odniesieniu do pierwotnych punktów końcowych miały wpływ liczne współzakażenia w obrębie zmian CIN stopnia 2 oraz wyższych. W odróżnieniu od histopatologicznych punktów końcowych, wirusologiczne punkty końcowe są mniej zależne od współzakażeń w zmianach.

We wszystkich kohortach badania szczepionka Cervarix wykazała silną ochronę krzyżową przed związanymi z HPV-31, 33 oraz 45 6-miesięcznymi przetrwałymi infekcjami oraz dla punktu końcowego CIN2+.

Analiza po zakończeniu badania dotycząca skuteczności szczepionki przeciw 6-miesięcznym przetrwałym zakażeniom oraz CIN2+ związanym z poszczególnymi onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką, przedstawiona jest w tabeli 6 (kohorta ATP).

**Tabela 6. Skuteczność szczepionki przeciw onkogennym typom HPV, które nie zostały objęte szczepionką.**

| Typ HPV                                    | ATP <sup>(1)</sup>               |          |                         |          |          |                         |
|--------------------------------------------|----------------------------------|----------|-------------------------|----------|----------|-------------------------|
|                                            | 6-miesięczna przetrwała infekcja |          |                         | CIN2+    |          |                         |
|                                            | Cervarix                         | Kontrola | % Skuteczności (95% CI) | Cervarix | Kontrola | % Skuteczności (95% CI) |
|                                            | n                                | n        |                         | n        | n        |                         |
| <b>Typy związane z HPV-16 (gatunek A9)</b> |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-31                                     | 58                               | 247      | 76,8%<br>(69,0;82,9)    | 5        | 40       | 87,5%<br>(68,3;96,1)    |
| HPV-33                                     | 65                               | 117      | 44,8%<br>(24,6;59,9)    | 13       | 41       | 68,3%<br>(39,7;84,4)    |
| HPV-35                                     | 67                               | 56       | -19,8%<br>(<0;17,2)     | 3        | 8        | 62,5%<br>(<0;93,6)      |
| HPV-52                                     | 346                              | 374      | 8,3%<br>(<0;21,0)       | 24       | 33       | 27,6%<br>(<0;59,1)      |
| HPV-58                                     | 144                              | 122      | -18,3%<br>(<0;7,7)      | 15       | 21       | 28,5%<br>(<0;65,7)      |
| <b>Typy związane z HPV-18 (gatunek A7)</b> |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-39                                     | 175                              | 184      | 4,8%<br>(<0;23,1)       | 4        | 16       | 74,9%<br>(22,3;93,9)    |
| HPV-45                                     | 24                               | 90       | 73,6%<br>(58,1;83,9)    | 2        | 11       | 81,9%<br>(17,0;98,1)    |
| HPV-59                                     | 73                               | 68       | -7,5%<br>(<0;23,8)      | 1        | 5        | 80,0%<br>(<0;99,6)      |
| HPV-68                                     | 165                              | 169      | 2,6%<br>(<0;21,9)       | 11       | 15       | 26,8%<br>(<0;69,6)      |
| <b>Inne typy</b>                           |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-51                                     | 349                              | 416      | 16,6%<br>(3,6;27,9)     | 21       | 46       | 54,4%<br>(22,0;74,2)    |
| HPV-56                                     | 226                              | 215      | -5,3%<br>(<0;13,1)      | 7        | 13       | 46,1%<br>(<0;81,8)      |
| HPV-66                                     | 211                              | 215      | 2,3%<br>(<0;19,6)       | 7        | 16       | 56,4%<br>(<0;84,8)      |

n= liczba przypadków  
<sup>(1)</sup> ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki, były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 w stosunku do odpowiedniego typu HPV.  
 Obliczono granice przedziałów ufności określające skuteczność szczepionki. W sytuacji, gdy wartość 0 zostaje uwzględniona, np. kiedy dolny limit CI wynosi <0, skuteczność nie jest uważana za statystycznie znamienne.

Skuteczność wobec CIN3 została wykazana jedynie dla HPV-31 oraz brak dowodów świadczących o ochronie przed AIS dla jakichkolwiek typów HPV.

#### Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 26 lat

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (HPV-015), które obejmowało łącznie 5778 kobiet w wieku od 26 do 72 lat (mediana: 37,0 lat). Badanie było prowadzone w Północnej Ameryce, Ameryce Łacińskiej, w regionie Azji i Pacyfiku oraz Europie. Analizę końcową przeprowadzono na etapie podsumowania wyników badania, 7 lat po podaniu pierwszej dawki.

Pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako kombinację wirusologicznego i histopatologicznego punktu końcowego: przetrwała 6-miesięczną infekcją związaną z HPV-16/18 i/lub CIN1+.

Pierwszorzędowe analizy skuteczności przeprowadzono w kohortach: ATP dla oceny skuteczności oraz w kohorcie TVC, która uwzględniała podgrupę do 15% kobiet z historią przebytej wcześniej infekcji lub choroby spowodowanej przez HPV (określonej jako: dwa lub więcej nieprawidłowych wyników wymazu z rzędu, nieprawidłowy wynik kolposkopii lub biopsji albo leczenie szyjki macicy

po stwierdzeniu nieprawidłowości w wymazie lub kolposkopii). Włączenie tej podgrupy umożliwiło ocenę skuteczności profilaktyki w populacji odzwierciedlającej rzeczywistość, jako że zasadniczo grupą wiekową objętą przesiewowymi badaniami szyjki macicy są dorosłe kobiety.

Skuteczność szczepionki ocenianą na etapie podsumowania wyników badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Brak jest dowodów na to, że zapobieganie zakażeniu przetrwałemu utrzymującemu się przez przynajmniej 6 miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) zapobiegania wystąpieniu raka szyjki macicy u kobiet w wieku 26 lat i starszych.

**Tabela 7: Skuteczność szczepionki oceniana na etapie podsumowania wyników badania HPV-015**

| Punkt końcowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ATP <sup>(1)</sup> |          |                               | TVC <sup>(2)</sup> |          |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cervarix           | Kontrola | Skuteczność (%)<br>(96,2% CI) | Cervarix           | Kontrola | Skuteczność (%)<br>(96,2% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N                | n/N      |                               | n/N                | n/N      |                               |
| <b>HPV-16/18</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |          |                               |                    |          |                               |
| 6M PI i/lub CIN1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7/1852             | 71/1818  | 90,5%<br>(78,6; 96,5)         | 93/2768            | 209/2778 | 56,8% (43,8; 67,0)            |
| 6M PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6/1815             | 67/1786  | 91,4%<br>(79,4; 97,1)         | 74/2762            | 180/2775 | 60% (46,4; 70,4)              |
| CIN2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1/1852             | 6/1818   | 83,7% (<0; 99,7)              | 33/2733            | 51/2735  | 35,8% (<0; 61,0)              |
| ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3/1852             | 47/1818  | 93,8%<br>(79,9; 98,9)         | 38/2727            | 114/2732 | 67,3% (51,4; 78,5)            |
| 6M PI u osób seropozytywnych tylko w momencie włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3/851              | 13/837   | 78%<br>(15,0; 96,4)           | 42/1211            | 65/1192  | 38,7% (6,3; 60,4)             |
| <b>Skuteczność ochrony krzyżowej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |          |                               |                    |          |                               |
| HPV-31 6MPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10/2073            | 29/2090  | 65,8%<br>(24,9; 85,8)         | 51/2762            | 71/2775  | 29% (<0; 52,5)                |
| HPV-45 6MPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 9/2106             | 30/2088  | 70,7%<br>(34,2; 88,4)         | 22/2762            | 60/2775  | 63,9%<br>(38,6; 79,6)         |
| HPV-31 ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5/2117             | 23/2127  | 78,4%<br>(39,1; 94,1)         | 34/2727            | 55/2732  | 38,7%<br>(2,0; 62,3)          |
| HPV-45 ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5/2150             | 23/2125  | 78,7%<br>(40,1; 94,1)         | 13/2727            | 38/2732  | 66,1%<br>(32,7; 84,1)         |
| N= liczba osób w każdej grupie<br>n= liczba osób w każdej grupie zgłaszająca przynajmniej jedno zdarzenie<br>6M PI = 6-miesięczne zakażenie przetrwałe<br>CI = przedział ufności<br>ASC-US = atypowe komórki o nieokreślonym znaczeniu (nieprawidłowy wynik cytologii)<br><sup>(1)</sup> 3 dawki szczepionki, DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 (o ile nie określono) i DNA negatywne w miesiącu 6. wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 i/lub HPV/18)<br><sup>(2)</sup> przynajmniej jedna dawka szczepionki, bez względu na HPV DNA oraz status serologiczny (o ile nie określono) w miesiącu 0. Obejmuje 15% osób z wcześniejszą historią choroby/infekcji związanej z HPV |                    |          |                               |                    |          |                               |

Skuteczność wobec ≥ASC-US (nieprawidłowy wynik cytologii) powiązanego z onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką wyniosła 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Skuteczność wobec CIN1+ bez względu na typ HPV wykryty w tkance wyniosła 22,9% (96,2% CI [4,8;37,7]) (TVC).

Brak jest dowodu na występowanie ochrony przed chorobą powodowaną przez HPV u osób w wieku od 25 lat, które były DNA-pozytywne i/lub u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki cytologii w momencie rozpoczęcia badania.

## Immunogenność

### Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Cervarix po szczepieniu podstawowym

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 bezpośredniego testu ELISA (wersja 2, metodologia MedImmune, zmodyfikowana przez GSK), 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 5 465 pacjentek w wieku od 9 do 55 lat oraz ponad 800 pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 18 lat.

W badaniach klinicznych, u ponad 99% początkowo seronegatywnych osób 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 osób początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

### Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po szczepionce Cervarix

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 113 miesięcy. Dane uzyskane od 92 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [107 mies.- 113 mies.] po podaniu pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 8,9 lat. Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,1;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 [107 mies.- 113 mies.]. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 10-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 aż do 48 miesiąca była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001. Podobny profil kinetyczny obserwowano w przypadku przeciwciał neutralizujących.

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). 470 badanych (142 w wieku 15 – 25 lat, 172 w wieku 26 – 45 lat i 156 w wieku 46 – 55 lat), które ukończyły badanie HPV-014 i otrzymały 3 dawki szczepionki, obserwowano następnie przez 10 lat w ramach badania przedłużonego HPV-060. Dziesięć lat po podaniu pierwszej dawki, 100% badanych w grupie wiekowej 15 – 25 lat, 99,2% w grupie 26 – 45 lat i 96,3% w grupie 46 – 55 lat pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 oraz odpowiednio: 99,2%, 93,7% i 83,8% wobec HPV-18. Dla każdej grupy wiekowej, wartości GMT były co najmniej 5- do 32-krotnie (dla HPV-16) i 3- do 14-krotnie (dla HPV-18) wyższe, niż te uzyskane dla obu antygenów u kobiet, które przebyły naturalne zakażenie.

### Dowody na istnienie odpowiedzi anamnestycznej (pamięci immunologicznej)

W badaniu 024 (podgrupa badania 001/007), dodatkowa dawka została podana 65 osobom, przy zachowaniu średniego odstępu 6,8 roku od czasu podania pierwszej dawki szczepionki. Immunologiczna odpowiedź anamnestyczna na HPV-16 i HPV-18 (potwierdzona przy użyciu testu ELISA) była obserwowana tydzień oraz miesiąc po podaniu dodatkowej dawki, wartości GMT miesiąc po podaniu dodatkowej dawki przekroczyły te, które były obserwowane miesiąc po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia podstawowego.

### Wnioskowanie o skuteczności szczepionki Cervarix u dziewcząt i nastolatek na podstawie wyników badań w grupie młodych dorosłych kobiet (bridging)

W zbiorczej analizie (HPV-029,-30 i -48), po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu od podania pierwszej dawki) wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 odpowiednio u 99,7% i 100% dziewcząt w wieku 9 lat, a GMT było odpowiednio co najmniej 1,4-krotnie oraz 2,4-krotnie wyższe w porównaniu z dziewczętami i kobietami odpowiednio w wieku 10-14 lat oraz 15-25 lat.

W dwóch badaniach klinicznych (HPV-012 i -013) obejmujących dziewczęta w wieku od 10 do 14 lat, po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu) u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec obydwu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, z GMT co najmniej dwukrotnie wyższymi niż GMT obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

W badaniach klinicznych (HPV-070 i HPV-048) obejmujących dziewczęta w wieku 9 - 14 lat poddane szczepieniu w cyklu 2-dawkowym (0., 6. miesiąc lub 0., 12. miesiąc) oraz młode kobiety w wieku 15-25 lat przyjmujące Cervarix zgodnie ze standardowym schematem 0, 1 i 6 miesięcy, u wszystkich badanych wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 miesiąc po podaniu drugiej dawki. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce u dziewcząt w wieku 9 - 14 lat była porównywalna lub wyższa (non-inferior) od odpowiedzi immunologicznej po trzeciej dawce u kobiet w wieku 15 - 25 lat.

Na podstawie powyższych danych dotyczących immunogenności wnioskowana jest skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat.

### Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej u kobiet w wieku od 26 lat

W badaniu III fazy (HPV-015) obejmującym kobiety w wieku od 26 lat, jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki u wszystkich badanych nastąpiła serokonwersja. W punkcie czasowym wyznaczonym na 84. miesiąc (tzn. 78 miesięcy po ukończeniu pełnego cyklu szczepienia), spośród pacjentek seronegatywnych przed podaniem szczepionki odpowiednio 99,3% i 95,9% pozostawało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18. Wszystkie kobiety początkowo seropoztywne pozostały seropoztywne zarówno wobec HPV-16 jak i HPV-18. Miana przeciwciał anty-HPV-16 jak i anty-HPV-18 osiągnęły najwyższy poziom w 7. miesiącu, a następnie stopniowo obniżały się do miesiąca 18., ustabilizowały się i pozostawały na stałym poziomie (plateau) do 84. miesiąca.

### Immunogenność u mężczyzn w grupie wiekowej od 10 do 18 lat

Immunogenność u mężczyzn oceniano w dwóch badaniach klinicznych: HPV-011 (N=173) i HPV-04- (N=556). Uzyskane dane wskazują na występowanie porównywalnej immunogenności u mężczyzn i kobiet. W badaniu HPV-011 u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec HPV-16 i HPV-18 a poziomy GMT były nie niższe niż te obserwowane w badaniu HPV-012 u kobiet w grupie wiekowej od 15 do 25 lat.

### Pomostowanie klinicznej skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym i rakom odbytu

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Cervarix przeciw zmianom przednowotworowym odbytu. Niemniej jednak, badania przeprowadzone z udziałem dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat (badanie HPV-071) oraz kobiet w wieku od 18 do 45 lat (badanie HPV-010)



wykazują konsekwentnie silniejszą odpowiedź immunologiczną w przypadku szczepionki Cervarix w porównaniu do komparatora, dla którego dane dotyczące skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym odbytu są wyczerpujące i potwierdzają ochronę.

### Immunogenność u kobiet zakażonych HIV

W badaniu HPV-020, przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki, 22 kobiety niezakażone HIV oraz 42 kobiety zakażone HIV (kliniczne stadium 1 wg. WHO; kohorta ATP dla oceny immunogenności) otrzymały szczepionkę Cervarix. W teście Elisa wykazano seropozytywność u wszystkich kobiet wobec HPV 16 i 18 jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki (7. miesiąc) a seropozytywność wobec HPV 16 i 18 utrzymywała się do 12. miesiąca. GMT były niższe w grupie kobiet zakażonych HIV (95% przedział ufności nie nakładał się). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane. Nie oznaczano poziomów przeciwciał funkcjonalnych. Brak informacji dotyczących ochrony przed przetrwałymi infekcjami lub zmianami przednowotworowymi w grupie kobiet zakażonych HIV.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy.

### **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 ważności**

4 lata.

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

#### **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).

Opakowania po 1, 10 i 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości 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 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.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego 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. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2012

### **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.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

|                                                                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 | 20 mikrogramów |

<sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

<sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:

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

|                                                                                   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <sup>3</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) | ogółem 0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

<sup>4</sup>białko 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.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W celu uzyskania ważnych informacji na temat danych wspierających to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.

| Wiek w momencie podania pierwszej dawki | Schemat szczepienia                                                                                       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 do 14 lat włącznie*                   | Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki |
| 15 lat i powyżej                        | Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu**                                                          |

\*Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki.

\*\* Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.

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

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

*Dzieci (w wieku < 9 lat)*

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dzieci w wieku poniżej 9 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.

#### Sposób podawania

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

Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnio (patrz punkt 4.4).

W przypadku gdy szczepionka Cervarix ma być podana w tym samym czasie co inna szczepionka podawana we wstrzyknięciu, obie szczepionki należy podać w różne miejsca (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **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 odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących 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.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób, u których występują ostre, ciężkie choroby przebiegające z gorączką. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

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

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

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

Szczepionka Cervarix będzie chronić tylko przed chorobami wywołanymi przez HPV typu 16 i 18 i w pewnym stopniu przed chorobami wywołanymi przez inne określone onkogenne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego powodu należy nadal stosować odpowiednie środki ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Szczepionka ta jest stosowana tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby.

Nie wykazano, aby szczepionka ta wykazywała działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy lub śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Nie zaleca się też stosowania szczepionki w celu zapobiegania rozwojowi innych istniejących zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV lub występujących już infekcji spowodowanych zarówno przez objęte szczepionką jak i inne, nie zawarte w szczepionce typy HPV (patrz punkt 5.1 „Skuteczność u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 na początku badania”).

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy. W związku z tym, iż żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna oraz z uwagi na fakt, że szczepionka Cervarix nie zapewni ochrony przed wszystkimi typami HPV lub działania przeciw istniejącym zakażeniom wirusem HPV, regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i należy je wykonywać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie zostały dotąd ustalone.

Z wyjątkiem przypadków zastosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), dla których istnieją ograniczone dane dotyczące immunogenności (patrz punkt 5.1), nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni pacjenci 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 pacjentów, którzy otrzymali 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, występowała tendencja do uzyskiwania niższych średnich geometrycznych mian 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 Twinrix lub ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) – szczepionka Engerix. Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzv typu A. Średnie geometryczne stężenia przeciwciał anti-HBs były znacząco 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. Podobne wyniki obserwowano po jednoczesnym podaniu szczepionek Cervarix i Engerix B, gdzie 97% osób osiągnęło poziomy przeciwciał anti-HBs  $\geq 10\text{mIU/ml}$ , w porównaniu do 100% osób w przypadku podania tylko szczepionki Engerix B.

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 klinicznych 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

Patrz punkt 4.4.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. Dane dotyczące kobiet w ciąży, uzyskane z rejestrów ciążowych, badań epidemiologicznych oraz na skutek nieumyślnej ekspozycji podczas badań klinicznych, są niewystarczające aby stwierdzić, czy podanie szczepionki Cervarix wpływa na ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników ciąży, w tym poronień samoistnych.

Jednakże w trakcie badań klinicznych zgłoszono 10476 przypadki ciąży, z czego 5387 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).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży. Kobietom w ciąży oraz starającym się zajść w ciążę zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

## Karmienie piersią

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.

## Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć tymczasowy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

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. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat, szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

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.

#### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

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  $< 1/100$ )

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Częstość</b> | <b>Działania niepożądane</b>                                                                 |
|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania kliniczne</b>               |                 |                                                                                              |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Niezbyt często  | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                                           |
| 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              | Często          | Swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka                                                          |



|                                                   |                |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| podskórnej                                        |                |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często  | bóle mięśniowe                                                                                                                            |
|                                                   | Często         | bóle stawowe                                                                                                                              |
| 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                                                               |
| <b>Dane po wprowadzeniu do obrotu</b>             |                |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Nie znana*     | Limfadenopatia                                                                                                                            |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Nie znana*     | Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Nie znana*     | Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4). |

\* Ponieważ te działania niepożądane zgłaszano w ramach raportów spontanicznych, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem 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, namnażać 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.

Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków śródnapłonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z obecnością tych typów HPV oraz 78% przypadków

śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3) związanej z zakażeniem HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka narządów płciowych i odbytu (około 30%). Wśród nich HPV 45, 31 i 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz w gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu” w pkt. 4.1 odnosi się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji sromu wysokiego stopnia (VIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji pochwy wysokiego stopnia (VaIN 2/3) oraz śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3).

## Badania kliniczne

### Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 15 do 25 lat

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 wyjściowych wyników: badania cytologicznego, badania pod kątem HPV oraz badania HPV-DNA.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia co najmniej 2 związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 (HPV-16/18). Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3 (CIN 2/3) oraz nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy (AIS) zostały wykorzystane w badaniach klinicznych jako zastępcze markery raka szyjki macicy.

Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez sześć i dwanaście miesięcy.

Wykazano, że również zakażenie przetrwałe utrzymujące się przez przynajmniej sześć miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) raka szyjki macicy u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

### 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.

W badaniu HPV-023, osoby z kohorty brazylijskiej (N=437) biorące udział w badaniu 001/007 były obserwowane średnio przez okres 8,9 lat (standardowe odchylenie 0,4 roku) od podania pierwszej dawki. W momencie zakończenia badania, w grupie osób zaszczepionych w badaniu HPV-023 nie było przypadków infekcji lub zmian histopatologicznych związanych z HPV-16 lub HPV-18. W grupie placebo, wystąpiły 4 przypadki 6-miesięcznego oraz 1 przypadek 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego. Badanie nie zostało zaprojektowane, aby wykazać różnicę pomiędzy grupą zaszczepionych a grupą placebo w tych punktach końcowych.

#### Skuteczność profilaktyczna przed zakażeniem HPV-16/18 u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu HPV-008, wstępne analizy skuteczności objęły kohortę zgodną z protokołem, ang.: ATP- According to Protocol (kohorta ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie). Kohorta obejmowała kobiety z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego lub ze zmianami śród nabłonkowymi niskiego stopnia na początku badania, wykluczono zaś tylko kobiety ze zmianami śród nabłonkowymi wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym (0,5% całkowitej populacji). Zliczanie przypadków dla kohorty ATP rozpoczęto w pierwszym dniu po podaniu trzeciej dawki szczepionki.

74% kobiet zakwalifikowanych do badania nie było narażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18 (tzn. z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w momencie włączenia do badania). Przeprowadzone zostały dwie analizy dotyczące badania HPV-008: analiza warunkowana wystąpieniem zdarzenia przeprowadzana w przypadku, wystąpienia w kohorcie ATP przynajmniej 36 zmian CIN stopnia 2 związanego w HPV16/18 oraz analiza po zakończeniu badania.

Skuteczność szczepionki przeciw pierwotnemu punktowi końcowemu CIN stopnia co najmniej 2 w analizie po zakończeniu badania przedstawiona została w tabeli 1. W analizie uzupełniającej, oceniono skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom (CIN stopnia co najmniej 3) związanym z HPV16/18.

**Tabela 1: Skuteczność szczepionki przeciw zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z zakażeniem HPV 16/18 (kohorta ATP).**

| Punkt końcowy<br>HPV-16/18 | Kohorta ATP <sup>(1)</sup>                    |                        |                            |
|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                            | Analiza po zakończeniu badania <sup>(3)</sup> |                        |                            |
|                            | Cervarix<br>(N = 7338)                        | Kontrola<br>(N = 7305) | % Skuteczności<br>(95% CI) |
|                            | n <sup>(2)</sup>                              | n                      |                            |
| CIN2+                      | 5                                             | 97                     | 94,9% (87,7;98,4)          |
| CIN3+                      | 2                                             | 24                     | 91,7% (66,6;99,1)          |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków

<sup>(1)</sup> ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).

<sup>(2)</sup> obejmuje 4 przypadki CIN2+ oraz 2 przypadki CIN3+ w przypadku których inny onkogenny typ HPV został zidentyfikowany w obrębie zmiany chorobowej, łącznie z HPV-16 lub HPV-18. Te przypadki zostały wykluczone z analizy oznaczającej typ HPV (patrz tabela poniżej).

<sup>(3)</sup> średni okres obserwacji 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność wynosiła 92,9% (96,1% Ci:79,9;98,3) wobec CIN 2+ oraz 80% (96,1% CI:0,3;98,1) wobec CIN3+. Dodatkowo wykazano, statystycznie istotną skuteczność szczepionki wobec CIN2+ związanej z HPV-16 oraz wobec CIN2+ związanej z HPV-18.

Dalsze badanie przypadków, w których zidentyfikowano większą ilość typów HPV przeprowadzono z wykorzystaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w przynajmniej jednej z dwóch wcześniejszych próbek cytologicznych. Dodatkowo dla typów wykrytych w zmianach chorobowych różnicowano typy HPV, które z największym prawdopodobieństwem odpowiadały za zmianę (przypisanie typu HPV). Te post-hoc analizy wykluczyły przypadki (w grupie zaszczonej i w grupie kontrolnej), niezwiązane przyczynowo z zakażeniami HPV-16 lub HPV-18 nabytymi w czasie trwania badania.

Bazując na analizie post-hoc przypisania typu HPV, wykonanej po zakończeniu badania, stwierdzono 1 przypadek CIN2+ w grupie osób zaszczonej, w porównaniu z 92 przypadkami w grupie kontrolnej (skuteczność 98,9% (95%CI: 93,8;100)) oraz brak przypadków CIN3+ w grupie osób zaszczonej, w porównaniu do 22 przypadków CIN3+ w grupie kontrolnej (skuteczność 100% (95%CI:81,8;100)).

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN stopnia 1 związanych z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN1 związanych z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 91,7% (96,1% CI: 82,4;96,7). W analizie wykonanej po zakończeniu badania, skuteczność szczepionki wobec CIN1 związanej z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 92,8% (95%CI: 87,1;96,4).

W analizie na koniec badania potwierdzono dwa przypadki VIN2+ lub VaIN2+ związane z HPV-16 lub HPV-18 w grupie kobiet zaszczonej oraz 7 przypadków w grupie kontrolnej w kohorcie ATP. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupą kobiet zaszczonej, a grupą kontrolną dla tych punktów końcowych.

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6 oraz 12 miesięczne zakażenia przetrwałe) związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie ATP w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2: Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta ATP).**

| Punkt końcowy<br>HPV-16/18                | Kohorta ATP <sup>(1)</sup>                    |                        |                         |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                           | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |                        |                         |
|                                           | Cervarix<br>(N =<br>7338)                     | Kontrola<br>(N = 7305) | % Skuteczności (95% CI) |
|                                           | n/N                                           | n/N                    |                         |
| <b>6-miesięczne zakażenie przetrwałe</b>  | 35/7182                                       | 588/7137               | 94,3% (92,0;96,1)       |
| <b>12-miesięczne zakażenie przetrwałe</b> | 26/7082                                       | 354/7038               | 92,9% (89,4;95,4)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
<sup>(1)</sup> ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).  
<sup>(2)</sup> obserwacja średnio do 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

Wyniki skuteczności w analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia wynosiły 94,3% (96,1% CI:91,5;96,3) wobec 6-miesięcznego zakażenia przetrwałego oraz 91,4% (96,1 CI: 89,4;95,4) wobec 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego.

Skuteczność przeciwko HPV-16/18 u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 w momencie włączenia do badania.

Nie udowodniono działania ochronnego w stosunku do chorób wywoływanych przez typy HPV, wobec których osoby badane były HPV DNA-pozytywne w momencie włączenia do badania. Jednakże, osoby zakażone przed szczepieniem (HPV DNA-pozytywne) jednym z typów HPV objętych szczepionką uzyskały ochronę przed kliniczną chorobą spowodowaną przez inny (drugi) typ HPV objęty szczepionką.

Skuteczność wobec HPV-16 i HPV-18 u kobiet z lub bez aktualnej lub wcześniejszej infekcji spowodowanej przez wirusy HPV-16 lub HPV-18.

Pełna kohorta zaszczepionych (ang.: Total Vaccinated Cohort - TVC) obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. Kohorta ta obejmowała kobiety z lub bez aktualnej i/lub wcześniejszej infekcji HPV. Liczenie przypadków w kohorcie TVC rozpoczęto w 1 dniu po podaniu pierwszej dawki.

Szacowana skuteczność szczepionki jest niższa dla kohorty TVC, gdyż zawiera ona kobiety z istniejącymi wcześniej infekcjami/zmianami chorobowymi, na które szczepionka Cervarix nie wpływa.

Kohorta TVC jest zbliżona do ogólnej populacji kobiet w wieku od 15-25 lat.

Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Skuteczność szczepionki przeciwko zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)**

| Punkt<br>końcowy<br>HPV-16/18 | TVC <sup>(1)</sup>                            |                        |                            |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                               | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |                        |                            |
|                               | Cervarix<br>(N = 8694)                        | Kontrola<br>(N = 8708) | % Skuteczności (95%<br>CI) |
|                               | n                                             | n                      |                            |
| CIN2+                         | 90                                            | 228                    | 60,7% (49,6;69,5)          |
| CIN3+                         | 51                                            | 94                     | 45,7% (22,9;62,2)          |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
<sup>(1)</sup> TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami.  
<sup>(2)</sup> średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6- i 12-miesięczne przetrwałe infekcje) związanym z HPV-16/18 obserwowane w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4. Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)**

| Punkt końcowy HPV-16/18                  | TVC <sup>(1)</sup>                            |           |                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|-------------------------|
|                                          | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |           |                         |
|                                          | Cervarix                                      | Kontrola  | % Skuteczności (95% CI) |
|                                          | n/N                                           | n/N       |                         |
| <b>6-miesięczna przetrwała infekcja</b>  | 504/8863                                      | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8)       |
| <b>12-miesięczna przetrwała infekcja</b> | 335/8648                                      | 767/8671  | 57,5% (51,7;62,8)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
<sup>(1)</sup>TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami.  
<sup>(2)</sup> średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

Ogólny wpływ szczepionki na obciążenie chorobami szyjki macicy spowodowanymi wirusami HPV

W badaniu HPV-008, częstotliwość występowania zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ HPV DNA w zmianach porównano między grupami otrzymującymi placebo i szczepionkę. W kohorcie TVC oraz TVC-naive analiza po zakończeniu badania wykazała skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia (tabela 5). Kohorta TVC-naive jest podgrupą kohorty TVC obejmującą kobiety z normalnym (prawidłowym) wynikiem badania cytologicznego, które były HPV DNA negatywne w stosunku do 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne w stosunku do HPV 16 i HPV 18 na początku badania.

**Tabela 5. Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ DNA HPV w zmianach.**

|                          | Analiza po zakończeniu badania <sup>(3)</sup> |           |          |           | % Skuteczności (95% CI) |
|--------------------------|-----------------------------------------------|-----------|----------|-----------|-------------------------|
|                          | Cervarix                                      |           | kontrola |           |                         |
|                          | N                                             | Przypadki | N        | Przypadki |                         |
| <b>CIN2+</b>             |                                               |           |          |           |                         |
| TVC-naive <sup>(1)</sup> | 5466                                          | 61        | 5452     | 172       | 64,9% (52,7;74,2)       |
| TVC <sup>(2)</sup>       | 8694                                          | 287       | 8708     | 428       | 33,1% (22,2;42,6)       |
| <b>CIN3+</b>             |                                               |           |          |           |                         |
| TVC-naive <sup>(1)</sup> | 5466                                          | 3         | 5452     | 44        | 93,2% (78,9;98,7)       |
| TVC <sup>(2)</sup>       | 8694                                          | 86        | 8708     | 158       | 45,6% (28,8;58,7)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
<sup>(1)</sup> TVC-naive obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały normalny wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania  
<sup>(2)</sup> TVC: obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania.  
<sup>(3)</sup> średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

Analiza po zakończeniu badania wykazała, że szczepionka Cervarix zredukowała liczbę procedur terapeutycznych (w tym konizacja szyjki macicy pętlą elektrochirurgiczną (LEEP), konizacja chirurgiczna zimnym nożem oraz procedury laserowe) o 70,2% (95% CI:57,8;73,3) w kohorcie TVC-naive oraz o 33,2% (95% CI:20,8;43,7) w kohorcie TVC.

Skuteczność ochrony krzyżowej.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu histopatologicznym oraz wirusologicznym punktom końcowym (przetrwałe zakażenia) związany z 12 nie objętymi szczepionką typami HPV oszacowano w badaniu HPV-008. Badanie to nie zostało zaprojektowane, w celu oszacowania skuteczności wobec chorób powodowanych przez pojedyncze typy HPV. Na wyniki analiz przeprowadzonych w odniesieniu do pierwotnych punktów końcowych miały wpływ liczne współzakażenia w obrębie zmian CIN stopnia 2 oraz wyższych. W odróżnieniu od histopatologicznych punktów końcowych, wirusologiczne punkty końcowe są mniej zależne od współzakażeń w zmianach.

We wszystkich kohortach badania szczepionka Cervarix wykazała silną ochronę krzyżową przed związany z HPV-31, 33 oraz 45 6-miesięcznymi przetrwałymi infekcjami oraz dla punktu końcowego CIN2+.

Analiza po zakończeniu badania dotycząca skuteczności szczepionki przeciw 6-miesięcznym przetrwałym zakażeniom oraz CIN2+ związany z poszczególnymi onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką, przedstawiona jest w tabeli 6 (kohorta ATP).

**Tabela 6. Skuteczność szczepionki przeciw onkogennym typom HPV, które nie zostały objęte szczepionką.**

| Typ HPV                                    | ATP <sup>(1)</sup>               |          |                         |          |          |                         |
|--------------------------------------------|----------------------------------|----------|-------------------------|----------|----------|-------------------------|
|                                            | 6-miesięczna przetrwała infekcja |          |                         | CIN2+    |          |                         |
|                                            | Cervarix                         | Kontrola | % Skuteczności (95% CI) | Cervarix | Kontrola | % Skuteczności (95% CI) |
|                                            | n                                | n        |                         | n        | n        |                         |
| <b>Typy związane z HPV-16 (gatunek A9)</b> |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-31                                     | 58                               | 247      | 76,8%<br>(69,0;82,9)    | 5        | 40       | 87,5%<br>(68,3;96,1)    |
| HPV-33                                     | 65                               | 117      | 44,8%<br>(24,6;59,9)    | 13       | 41       | 68,3%<br>(39,7;84,4)    |
| HPV-35                                     | 67                               | 56       | -19,8%<br>(<0;17,2)     | 3        | 8        | 62,5%<br>(<0;93,6)      |
| HPV-52                                     | 346                              | 374      | 8,3%<br>(<0;21,0)       | 24       | 33       | 27,6%<br>(<0;59,1)      |
| HPV-58                                     | 144                              | 122      | -18,3%<br>(<0;7,7)      | 15       | 21       | 28,5%<br>(<0;65,7)      |
| <b>Typy związane z HPV-18 (gatunek A7)</b> |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-39                                     | 175                              | 184      | 4,8%<br>(<0;23,1)       | 4        | 16       | 74,9%<br>(22,3;93,9)    |
| HPV-45                                     | 24                               | 90       | 73,6%<br>(58,1;83,9)    | 2        | 11       | 81,9%<br>(17,0;98,1)    |
| HPV-59                                     | 73                               | 68       | -7,5%<br>(<0;23,8)      | 1        | 5        | 80,0%<br>(<0;99,6)      |
| HPV-68                                     | 165                              | 169      | 2,6%<br>(<0;21,9)       | 11       | 15       | 26,8%<br>(<0;69,6)      |
| <b>Inne typy</b>                           |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-51                                     | 349                              | 416      | 16,6%<br>(3,6;27,9)     | 21       | 46       | 54,4%<br>(22,0;74,2)    |
| HPV-56                                     | 226                              | 215      | -5,3%<br>(<0;13,1)      | 7        | 13       | 46,1%<br>(<0;81,8)      |
| HPV-66                                     | 211                              | 215      | 2,3%<br>(<0;19,6)       | 7        | 16       | 56,4%<br>(<0;84,8)      |

n= liczba przypadków

<sup>(1)</sup> ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki, były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 w stosunku do odpowiedniego typu HPV.

Obliczono granice przedziałów ufności określające skuteczność szczepionki. W sytuacji, gdy wartość 0 zostaje uwzględniona, np. kiedy dolny limit CI wynosi <0, skuteczność nie jest uważana za statystycznie znamienne.

Skuteczność wobec CIN3 została wykazana jedynie dla HPV-31 oraz brak dowodów świadczących o ochronie przed AIS dla jakichkolwiek typów HPV.

Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 26 lat

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (HPV-015), które obejmowało łącznie 5778 kobiet w wieku od 26 do 72 lat (mediana: 37,0 lat). Badanie było prowadzone w Północnej Ameryce, Ameryce Łacińskiej, w regionie Azji i Pacyfiku oraz Europie. Analizę końcową przeprowadzono na etapie podsumowania wyników badania, 7 lat po podaniu pierwszej dawki.

Pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako kombinację wirusologicznego i histopatologicznego punktu końcowego: przetrwała 6-miesięczną infekcję związaną z HPV-16/18 i/lub CIN1+.

Pierwszorzędowe analizy skuteczności przeprowadzono w kohortach: ATP dla oceny skuteczności oraz w kohorcie TVC, która uwzględniała podgrupę do 15% kobiet z historią przebytej wcześniej infekcji lub choroby spowodowanej przez HPV (określonej jako: dwa lub więcej nieprawidłowych wyników wymazu z rzędu, nieprawidłowy wynik kolposkopii lub biopsji albo leczenie szyjki macicy po stwierdzeniu nieprawidłowości w wymazie lub kolposkopii). Włączenie tej podgrupy umożliwiło ocenę skuteczności profilaktyki w populacji odzwierciedlającej rzeczywistość, jako że zasadniczo grupą wiekową objętą przesiewowymi badaniami szyjki macicy są dorosłe kobiety.

Skuteczność szczepionki ocenianą na etapie podsumowania wyników badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Brak jest dowodów na to, że zapobieganie zakażeniu przetrwałemu utrzymującemu się przez przynajmniej 6 miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) zapobiegania wystąpieniu raka szyjki macicy u kobiet w wieku 26 lat i starszych.

**Tabela 7: Skuteczność szczepionki oceniana na etapie podsumowania wyników badania HPV-015**

| Punkt końcowy                                                                                                                                                                                                                                                          | ATP <sup>(1)</sup> |          |                               | TVC <sup>(2)</sup> |          |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cervarix           | Kontrola | Skuteczność (%)<br>(96,2% CI) | Cervarix           | Kontrola | Skuteczność (%)<br>(96,2% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N                | n/N      |                               | n/N                | n/N      |                               |
| <b>HPV-16/18</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |          |                               |                    |          |                               |
| 6M PI i/lub CIN1+                                                                                                                                                                                                                                                      | 7/1852             | 71/1818  | 90,5%<br>(78,6; 96,5)         | 93/2768            | 209/2778 | 56,8% (43,8; 67,0)            |
| 6M PI                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6/1815             | 67/1786  | 91,4%<br>(79,4; 97,1)         | 74/2762            | 180/2775 | 60% (46,4; 70,4)              |
| CIN2+                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1/1852             | 6/1818   | 83,7% (<0; 99,7)              | 33/2733            | 51/2735  | 35,8% (<0; 61,0)              |
| ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                | 3/1852             | 47/1818  | 93,8%<br>(79,9; 98,9)         | 38/2727            | 114/2732 | 67,3% (51,4; 78,5)            |
| 6M PI u osób seropozytywnych tylko w momencie włączenia                                                                                                                                                                                                                | 3/851              | 13/837   | 78%<br>(15,0; 96,4)           | 42/1211            | 65/1192  | 38,7% (6,3; 60,4)             |
| <b>Skuteczność ochrony krzyżowej</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                    |          |                               |                    |          |                               |
| HPV-31 6MPI                                                                                                                                                                                                                                                            | 10/2073            | 29/2090  | 65,8%<br>(24,9; 85,8)         | 51/2762            | 71/2775  | 29% (<0; 52,5)                |
| HPV-45 6MPI                                                                                                                                                                                                                                                            | 9/2106             | 30/2088  | 70,7%<br>(34,2; 88,4)         | 22/2762            | 60/2775  | 63,9%<br>(38,6; 79,6)         |
| HPV-31 ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                         | 5/2117             | 23/2127  | 78,4%<br>(39,1; 94,1)         | 34/2727            | 55/2732  | 38,7%<br>(2,0; 62,3)          |
| HPV-45 ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                         | 5/2150             | 23/2125  | 78,7%<br>(40,1; 94,1)         | 13/2727            | 38/2732  | 66,1%<br>(32,7; 84,1)         |
| N= liczba osób w każdej grupie<br>n= liczba osób w każdej grupie zgłaszająca przynajmniej jedno zdarzenie<br>6M PI = 6-miesięczne zakażenie przetrwałe<br>CI = przedział ufności<br>ASC-US = atypowe komórki o nieokreślonym znaczeniu (nieprawidłowy wynik cytologii) |                    |          |                               |                    |          |                               |
| <sup>(1)</sup> 3 dawki szczepionki, DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 (o ile nie określono) i DNA negatywne w miesiącu 6. wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 i/lub HPV/18)                                                                                  |                    |          |                               |                    |          |                               |
| <sup>(2)</sup> przynajmniej jedna dawka szczepionki, bez względu na HPV DNA oraz status serologiczny (o ile nie                                                                                                                                                        |                    |          |                               |                    |          |                               |



określono) w miesiącu 0. Obejmuje 15% osób z wcześniejszą historią choroby/infekcji związanej z HPV

Skuteczność wobec  $\geq$ ASC-US (nieprawidłowy wynik cytologii) powiązanego z onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką wyniosła 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Skuteczność wobec CIN1+ bez względu na typ HPV wykryty w tkance wyniosła 22,9% (96,2% CI [4,8;37,7]) (TVC).

Brak jest dowodu na występowanie ochrony przed chorobą powodowaną przez HPV u osób w wieku od 25 lat, które były DNA-pozytywne i/lub u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki cytologii w momencie rozpoczęcia badania.

### Immunogenność

#### Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Cervarix po szczepieniu podstawowym

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 bezpośredniego testu ELISA (wersja 2, metodologia MedImmune, zmodyfikowana przez GSK), swoistego dla danego typu, o potwierdzonej korelacji z metodą neutralizacji opartej na teście neutralizacji pseudowirionów (ang.: pseudovirion-based neutralisation assay, PBNA).

Immunogenność trzech dawek szczepionki Cervarix była oceniana w grupie 5 465 pacjentek w wieku od 9 do 55 lat oraz ponad 800 pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 18 lat.

W badaniach klinicznych, u ponad 99% początkowo seronegatywnych osób 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 osób początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

#### Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po szczepionce Cervarix

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 113 miesięcy. Dane uzyskane od 92 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [107 mies.- 113 mies.] po podaniu pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 8,9 lat. „Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,1;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 [107 mies.- 113 mies.]. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 10-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 aż do 48 miesiąca była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001. Podobny profil kinetyczny obserwowano w przypadku przeciwciał neutralizujących.

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). 470 badanych (142 w wieku 15 – 25 lat, 172 w wieku 26 – 45 lat i 156 w wieku 46 – 55 lat), które ukończyły badanie HPV-014 i otrzymały 3 dawki szczepionki, obserwowano następnie przez 10 lat w ramach badania przedłużonego HPV-060. Dziesięć lat po podaniu pierwszej dawki, 100% badanych w grupie wiekowej 15 – 25 lat, 99,2% w grupie 26 – 45 lat i 96,3% w grupie 46 – 55 lat pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 oraz odpowiednio: 99,2%, 93,7% i 83,8% wobec HPV-18. Dla każdej grupy wiekowej, wartości GMT były co najmniej 5- do 32-krotnie (dla HPV-16) i 3- do 14-krotnie (dla HPV-18) wyższe, niż te uzyskane dla obu antygenów u kobiet, które przeżyły naturalne zakażenie.

#### Dowody na istnienie odpowiedzi anamnestycznej (pamięci immunologicznej)

W badaniu 024 (podgrupa badania 001/007), dodatkowa dawka została podana 65 osobom, przy zachowaniu średniego odstępu 6,8 roku od czasu podania pierwszej dawki szczepionki. Immunologiczna odpowiedź anamnestyczna na HPV-16 i HPV-18 (potwierdzona przy użyciu testu ELISA) była obserwowana tydzień oraz miesiąc po podaniu dodatkowej dawki, wartości GMT miesiąc po podaniu dodatkowej dawki przekroczyły te, które obserwowane były miesiąc po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia podstawowego.

#### Wnioskowanie o skuteczności szczepionki Cervarix u dziewcząt i nastolatk na podstawie wyników badań w grupie młodych dorosłych kobiet (bridging)

W zbiorczej analizie (HPV-029,-30 i -48), po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu od podania pierwszej dawki) wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 odpowiednio u 99,7% i 100% dziewcząt w wieku 9 lat, a GMT było odpowiednio co najmniej 1,4-krotnie oraz 2,4-krotnie wyższe w porównaniu z dziewczętami i kobietami odpowiednio w wieku 10-14 lat oraz 15-25 lat.

W dwóch badaniach klinicznych (HPV-012 i -013) obejmujących dziewczęta w wieku od 10 do 14 lat, po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu) u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec obydwu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, z GMT co najmniej dwukrotnie wyższymi niż GMT obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

W badaniach klinicznych (HPV-070 i HPV-048) obejmujących dziewczęta w wieku 9 - 14 lat poddane szczepieniu w cyklu 2-dawkowym (0., 6. miesiąc lub 0., 12. miesiąc) oraz młode kobiety w wieku 15-25 lat przyjmujące Cervarix zgodnie ze standardowym schematem 0, 1 i 6 miesięcy, u wszystkich badanych wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 miesiąc po podaniu drugiej dawki. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce u dziewcząt w wieku 9 - 14 lat była porównywalna lub wyższa (non-inferior) od odpowiedzi immunologicznej po trzeciej dawce u kobiet w wieku 15 - 25 lat.

Na podstawie powyższych danych dotyczących immunogenności wnioskowana jest skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat.

#### Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej u kobiet w wieku od 26 lat

W badaniu III fazy (HPV-015) obejmującym kobiety w wieku od 26 lat, jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki u wszystkich badanych nastąpiła serokonwersja. W punkcie czasowym wyznaczonym na 84. miesiąc (tzn. 78 miesięcy po ukończeniu pełnego cyklu szczepienia), spośród pacjentek seronegatywnych przed podaniem szczepionki odpowiednio 99,3% i 95,9% pozostawało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18. Wszystkie kobiety początkowo seropozytywne pozostały seropozytywne zarówno wobec HPV-16 jak i HPV-18. Miana przeciwciał anty-HPV-16 jak i anty-HPV-18 osiągnęły najwyższy poziom w 7. miesiącu, a następnie stopniowo obniżały się do miesiąca 18., ustabilizowały się i pozostawały na stałym poziomie (plateau) do 84. miesiąca.

#### Immunogenność u mężczyzn w grupie wiekowej od 10 do 18 lat

Immunogenność u mężczyzn oceniano w dwóch badaniach klinicznych: HPV-011 (N=173) i HPV-04- (N=556). Uzyskane dane wskazują na występowanie porównywalnej immunogenności u mężczyzn i kobiet. W badaniu HPV-011 u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec HPV-16 i HPV-18 a poziomy GMT były nie niższe niż te obserwowane w badaniu HPV-012 u kobiet w grupie wiekowej od 15 do 25 lat.

#### Pomostowanie klinicznej skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym i rakom odbytu

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Cervarix przeciw zmianom przednowotworowym odbytu. Niemniej jednak, badania przeprowadzone z udziałem dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat (badanie HPV-071) oraz kobiet w wieku od 18 do 45 lat (badanie HPV-010) wykazują konsekwentnie silniejszą odpowiedź immunologiczną w przypadku szczepionki Cervarix w porównaniu do komparatora, dla którego dane dotyczące skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym odbytu są wyczerpujące i potwierdzają ochronę.

#### Immunogenność u kobiet zakażonych HIV

W badaniu HPV-20, przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki, 22 kobiety niezakażone HIV oraz 42 kobiety zakażone HIV (kliniczne stadium 1 wg. WHO; kohorta ATP dla oceny immunogenności) otrzymały szczepionkę Cervarix. W teście Elisa wykazano seropozytywność u wszystkich kobiet wobec HPV 16 i 18 jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki (7. miesiąc) a seropozytywność wobec HPV 16 i 18 utrzymywała się do 12. miesiąca. GMT były niższe w grupie kobiet zakażonych HIV (95% przedział ufności nie nakładał się). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane. Nie oznaczano poziomów przeciwciał funkcjonalnych. Brak informacji dotyczących ochrony przed przetrwałymi infekcjami lub zmianami przednowotworowymi w grupie kobiet zakażonych HIV.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy.

### **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 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>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 ważności**

4 lata.

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

Szczepionkę należy użyć 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 wielkości 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 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 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 leczniczego 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. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia: 17 września 2012

**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.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

|                                                                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 | 20 mikrogramów |

<sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= Human Papillomavirus)

<sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:

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

|                                                                                   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <sup>3</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) | ogółem 0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

<sup>4</sup>białko 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.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W celu uzyskania ważnych informacji na temat danych wspierających to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.

| <b>Wiek w momencie podania pierwszej dawki</b> | <b>Schemat szczepienia</b>                                                                                |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 do 14 lat włącznie*                          | Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki |
| 15 lat i powyżej                               | Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu**                                                          |

\*Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki.

\*\* Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.

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

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix (patrz punkt 4.4).

*Dzieci (w wieku < 9 lat)*

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dzieci w wieku poniżej 9 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.

#### Sposób podawania

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

Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnio (patrz punkt 4.4).

W przypadku gdy szczepionka Cervarix ma być podana w tym samym czasie co inna szczepionka podawana we wstrzyknięciu, obie szczepionki należy podać w różne miejsca (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **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 odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących 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.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób, u których występują ostre, ciężkie choroby przebiegające z gorączką. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Szczepionki tej 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 pacjentom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

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

Szczepionka Cervarix będzie chronić przed chorobami wywołanymi przez HPV typu 16 i 18 i w pewnym stopniu przed chorobami wywołanymi przez inne określone onkogenne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego powodu należy nadal stosować odpowiednie środki ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Szczepionka ta jest stosowana tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby.

Nie wykazano, aby szczepionka ta wykazywała działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Nie zaleca się też stosowania szczepionki w celu zapobiegania rozwojowi innych istniejących zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV lub występujących już infekcji spowodowanych zarówno przez objęte szczepionką jak i inne, nie zawarte w szczepionce typy HPV (patrz punkt 5.1 „Skuteczność u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 na początku badania”).

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy. W związku z tym, iż żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna oraz z uwagi na fakt, że szczepionka Cervarix nie zapewni ochrony przed wszystkimi typami HPV lub działania przeciw istniejącym zakażeniom wirusem HPV, regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i należy je wykonywać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie zostały dotąd ustalone.

Z wyjątkiem przypadków zastosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), dla których istnieją ograniczone dane dotyczące immunogenności (patrz punkt 5.1), nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni pacjenci 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 pacjentów, którzy otrzymali 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 mian 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 Twinrix lub ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) – szczepionka Engerix B.

Jednoczesne podanie szczepionek Cervarix i Twinrix nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz antygenowi wzw typu A. Średnie geometryczne stężenia przeciwciał anti-HBs były znacząco 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  $\geq 10$  mIU/ml wynosił 98,3% wobec 100% w przypadku podania tylko szczepionki Twinrix. Podobne wyniki obserwowano po jednoczesnym podaniu szczepionek Cervarix i Engerix B, gdzie 97% osób osiągnęło poziomy przeciwciał anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml, w porównaniu do 100% osób w przypadku podania tylko szczepionki Engerix B.

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 klinicznych 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

Patrz punkt 4.4.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. Dane dotyczące kobiet w ciąży, uzyskane z rejestrów ciążowych, badań epidemiologicznych oraz na skutek nieumyślnej ekspozycji podczas badań klinicznych, są niewystarczające aby stwierdzić, czy podanie szczepionki Cervarix wpływa na ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników ciąży, w tym poronień samoistnych.

Jednakże w trakcie badań klinicznych zgłoszono 10476 przypadki ciąży, z czego 5387 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).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży.

Kobietom w ciąży oraz starającym się zajść w ciążę zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

## Karmienie piersią

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.

## Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć tymczasowy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

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. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat, szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

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.

#### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

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  $< 1/100$ )

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Częstość</b> | <b>Działania niepożądane</b>                                                                 |
|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania kliniczne</b>               |                 |                                                                                              |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Niezbyt często  | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                                           |
| 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              | Często          | Swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka                                                          |

|                                                   |                |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| podskórnej                                        |                |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często  | bóle mięśniowe                                                                                                                            |
|                                                   | Często         | bóle stawowe                                                                                                                              |
| 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                                                               |
| <b>Dane po wprowadzeniu do obrotu</b>             |                |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Nie znana*     | Limfadenopatia                                                                                                                            |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Nie znana*     | Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Nie znana*     | Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne (patrz punkt 4.4). |

\* Ponieważ te działania niepożądane zgłaszano w ramach raportów spontanicznych, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, 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, namnażać 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.

Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków śródnapłonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z obecnością tych typów HPV oraz 78% przypadków

śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3) związanej z zakażeniem HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka narządów płciowych i odbytu (około 30%). Wśród nich HPV 45, 31 i 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz w gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu” w pkt. 4.1 odnosi się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji sromu wysokiego stopnia (VIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji pochwy wysokiego stopnia (VaIN 2/3) oraz śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3).

## Badania kliniczne

### Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 15 do 25 lat

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 wyjściowych wyników: badania cytologicznego, badania pod kątem HPV oraz badania HPV-DNA.

Głównym kryterium oceny skuteczności było wystąpienie CIN stopnia co najmniej 2 związanej z HPV-16 i (lub) HPV-18 (HPV-16/18). Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3 (CIN 2/3) oraz nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy (AIS) zostały wykorzystane w badaniach klinicznych jako zastępcze markery raka szyjki macicy.

Drugorzędowym kryterium oceny skuteczności było przetrwałe zakażenie utrzymujące się przez sześć i dwanaście miesięcy.

Wykazano, że również zakażenie przetrwałe utrzymujące się przez przynajmniej sześć miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) raka szyjki macicy u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

### 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.

W badaniu HPV-023, osoby z kohorty brazylijskiej (N=437) biorące udział w badaniu 001/007 były obserwowane średnio przez okres 8,9 lat (standardowe odchylenie 0,4 roku) od podania pierwszej dawki. W momencie zakończenia badania, w grupie osób zaszczepionych w badaniu HPV-023 nie było przypadków infekcji lub zmian histopatologicznych związanych z HPV-16 lub HPV-18. W grupie placebo, wystąpiły 4 przypadki 6-miesięcznego oraz 1 przypadek 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego. Badanie nie zostało zaprojektowane, aby wykazać różnicę pomiędzy grupą zaszczepionych a grupą placebo w tych punktach końcowych.

#### Skuteczność profilaktyczna przed zakażeniem HPV-16/18 u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18

W badaniu HPV-008, wstępne analizy skuteczności objęły kohortę zgodną z protokołem, ang.: ATP- According to Protocol (kohorta ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie). Kohorta obejmowała kobiety z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego lub ze zmianami śród nabłonkowymi niskiego stopnia na początku badania, wykluczono zaś tylko kobiety ze zmianami śród nabłonkowymi wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym (0,5% całkowitej populacji). Zliczanie przypadków dla kohorty ATP rozpoczęto w pierwszym dniu po podaniu trzeciej dawki szczepionki.

74% kobiet zakwalifikowanych do badania nie było narażonych wcześniej na HPV-16 i HPV-18 (tzn. z negatywnym wynikiem badania serologicznego i DNA w momencie włączenia do badania). Przeprowadzone zostały dwie analizy dotyczące badania HPV-008: analiza warunkowana wystąpieniem zdarzenia przeprowadzana w przypadku, wystąpienia w kohorcie ATP przynajmniej 36 zmian CIN stopnia 2 związanego w HPV16/18 oraz analiza po zakończeniu badania.

Skuteczność szczepionki przeciw pierwotnemu punktowi końcowemu (CIN stopnia co najmniej 2/) przedstawiona została w tabeli 1. W analizie uzupełniającej, oceniono skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu zmianom (CIN stopnia co najmniej 3) związanym z HPV16/18.

**Tabela 1: Skuteczność szczepionki przeciw zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z zakażeniem HPV 16/18 (kohorta ATP).**

| Punkt końcowy<br>HPV-16/18 | Kohorta ATP <sup>(1)</sup>                    |                        |                            |
|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                            | Analiza po zakończeniu badania <sup>(3)</sup> |                        |                            |
|                            | Cervarix<br>(N = 7338)                        | Kontrola<br>(N = 7305) | % Skuteczności<br>(95% CI) |
|                            | n <sup>(2)</sup>                              | n                      |                            |
| CIN2+                      | 5                                             | 97                     | 94,9% (87,7;98,4)          |
| CIN3+                      | 2                                             | 24                     | 91,7% (66,6;99,1)          |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków

<sup>(1)</sup> ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).

<sup>(2)</sup> obejmuje 4 przypadki CIN2+ oraz 2 przypadki CIN3+ w przypadku których inny onkogenny typ HPV został zidentyfikowany w obrębie zmiany chorobowej, łącznie z HPV-16 lub HPV-18. Te przypadki zostały wykluczone z analizy oznaczającej typ HPV (patrz tabela poniżej).

<sup>(3)</sup> średni okres obserwacji 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność wynosiła 92,9% (96,1% Ci:79,9;98,3) wobec CIN 2+ oraz 80% (96,1% Ci:0,3;98,1) wobec CIN3+. Dodatkowo wykazano, statystycznie istotną skuteczność szczepionki wobec CIN2+ związanej z HPV-16 oraz wobec CIN2+ związanej z HPV-18.

Dalsze badanie przypadków, w których zidentyfikowano większą ilość typów HPV przeprowadzono z wykorzystaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w przynajmniej jednej z dwóch wcześniejszych próbek cytologicznych. Dodatkowo dla typów wykrytych w zmianach chorobowych różnicowano typy HPV, które z największym prawdopodobieństwem odpowiadały za zmianę (przypisanie typu HPV). Te post-hoc analizy wykluczyły przypadki (w grupie zaszczonej i w grupie kontrolnej), niezwiązane przyczynowo z zakażeniami HPV-16 lub HPV-18 nabytymi w czasie trwania badania.

Bazując na analizie post-hoc przypisania typu HPV, wykonanej po zakończeniu badania, stwierdzono 1 przypadek CIN2+ w grupie osób zaszczonej w porównaniu z 92 przypadkami w grupie kontrolnej (skuteczność 98,9% (95%CI: 93,8;100)) oraz brak przypadków CIN3+ w grupie osób zaszczonej, w porównaniu do 22 przypadków CIN3+ w grupie kontrolnej (skuteczność 100% (95% CI:81,8;100)).

W analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia, skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN stopnia 1 związanych z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian CIN1+ związanych z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 91,7% (96,1% CI: 82,4;96,7). W analizie wykonanej po zakończeniu badania, skuteczność szczepionki wobec CIN1 związanej z HPV16/18 obserwowana w kohorcie ATP wynosiła 92,8% (95%CI: 87,1;96,4).

W analizie na koniec badania potwierdzono dwa przypadki VIN2+ lub VaIN2+ związane z HPV-16 lub HPV-18 w grupie kobiet zaszczonej oraz 7 przypadków w grupie kontrolnej w kohorcie ATP. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupą kobiet zaszczonej, a grupą kontrolną dla tych punktów końcowych.

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6 oraz 12 miesięczne zakażenia przetrwałe) związanym z występowaniem HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie ATP w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2: Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta ATP).**

| Punkt końcowy<br>HPV-16/18                | Kohorta ATP <sup>(1)</sup>                    |                        |                         |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                           | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |                        |                         |
|                                           | Cervarix<br>(N =<br>7338)                     | Kontrola<br>(N = 7305) | % Skuteczności (95% CI) |
|                                           | n/N                                           | n/N                    |                         |
| <b>6-miesięczne zakażenie przetrwałe</b>  | 35/7182                                       | 588/7137               | 94,3% (92,0;96,1)       |
| <b>12-miesięczne zakażenie przetrwałe</b> | 26/7082                                       | 354/7038               | 92,9% (89,4;95,4)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
<sup>(1)</sup> ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA negatywne w miesiącu 6 wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 lub HPV-18).  
<sup>(2)</sup> średni okres obserwacji do 40 miesięcy po podaniu 3 dawki

Wyniki skuteczności w analizie warunkowanej wystąpieniem zdarzenia wynosiły 94,3% (96,1% CI:91,5;96,3) wobec 6-miesięcznego zakażenia przetrwałego oraz 91,4% (96,1 CI: 89,4;95,4) wobec 12-miesięcznego zakażenia przetrwałego.

Skuteczność przeciwko HPV-16/18 u kobiet z potwierdzoną infekcją HPV-16 lub HPV-18 w momencie włączenia do badania.

Nie udowodniono działania ochronnego w stosunku do chorób wywoływanych przez typy HPV, wobec których osoby badane były HPV DNA-pozytywne w momencie włączenia do badania.

Jednakże, osoby zakażone przed szczepieniem (HPV DNA-pozytywne) jednym z typów HPV objętych szczepionką uzyskały ochronę przed kliniczną chorobą spowodowaną przez inny (drugi) typ HPV objęty szczepionką.

Skuteczność wobec HPV-16 i HPV-18 u kobiet z lub bez aktualnej lub wcześniejszej infekcji spowodowanej przez wirusy HPV-16 lub HPV-18.

Pełna kohorta zaszczepionych (ang.: Total Vaccinated Cohort - TVC) obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. Kohorta ta obejmowała kobiety z lub bez aktualnej i/lub wcześniejszej infekcji HPV. Liczenie przypadków w kohorcie TVC rozpoczęto w 1 dniu po podaniu pierwszej dawki.

Szacowana skuteczność szczepionki jest niższa dla kohorty TVC, gdyż zawiera ona kobiety z istniejącymi wcześniej infekcjami/zmianami chorobowymi, na które szczepionka Cervarix nie wpływa.

Kohorta TVC jest zbliżona do ogólnej populacji kobiet w wieku od 15-25 lat.

Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 obserwowaną w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Skuteczność szczepionki przeciwko zmianom szyjki macicy wysokiego stopnia związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)**

| Punkt końcowy HPV-16/18 | TVC <sup>(1)</sup>                            |                        |                         |
|-------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                         | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |                        |                         |
|                         | Cervarix<br>(N = 8694)                        | Kontrola<br>(N = 8708) | % Skuteczności (95% CI) |
|                         | n                                             | n                      |                         |
| CIN2+                   | 90                                            | 228                    | 60,7% (49,6;69,5)       |
| CIN3+                   | 51                                            | 94                     | 45,7% (22,9;62,2)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
(<sup>1</sup>) TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami.  
(<sup>2</sup>) średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym (6- i 12-miesięczne przetrwałe infekcje) związanym z HPV-16/18 obserwowane w kohorcie TVC w analizie po zakończeniu badania przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4. Skuteczność szczepionki przeciw wirusologicznym punktom końcowym związanym z HPV-16/18 (kohorta TVC)**

| Punkt końcowy HPV-16/18           | TVC <sup>(1)</sup>                            |           |                         |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|-------------------------|
|                                   | Analiza po zakończeniu badania <sup>(2)</sup> |           |                         |
|                                   | Cervarix                                      | Kontrola  | % Skuteczności (95% CI) |
|                                   | n/N                                           | n/N       |                         |
| 6-miesięczna przetrwała infekcja  | 504/8863                                      | 1227/8870 | 60,9% (56,6;64,8)       |
| 12-miesięczna przetrwała infekcja | 335/8648                                      | 767/8671  | 57,5% (51,7;62,8)       |

N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup  
n = liczba przypadków  
(<sup>1</sup>)TVC: obejmuje wszystkie osoby zaszczepione (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego lub serologicznego na początku badania. Ta kohorta obejmuje kobiety z istniejącymi wcześniej zakażeniami/zmianami.

(2) średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki

### Ogólny wpływ szczepionki na obciążenie chorobami szyjki macicy spowodowanymi wirusami HPV

W badaniu HPV-008, częstotliwość występowania zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ HPV DNA w zmianach porównano między grupami otrzymującymi placebo i szczepionkę. W kohorcie TVC oraz TVC-naive analiza po zakończeniu badania wykazała skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom chorobowym szyjki macicy wysokiego stopnia (tabela 5). Kohorta TVC-naive jest podgrupą kohorty TVC obejmującą kobiety z normalnym (prawidłowym) wynikiem badania cytologicznego, które były HPV DNA negatywne w stosunku do 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne w stosunku do HPV 16 i HPV 18 na początku badania.

**Tabela 5. Skuteczność szczepionki w stosunku do zmian chorobowych szyjki macicy wysokiego stopnia bez względu na typ DNA HPV w zmianach.**

| Analiza po zakończeniu badania <sup>(3)</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |          |           |          |           |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Cervarix |           | kontrola |           | % Skuteczności (95% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N        | Przypadki | N        | Przypadki |                         |
| <b>CIN2+</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |           |          |           |                         |
| TVC-naive <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5466     | 61        | 5452     | 172       | 64,9% (52,7;74,2)       |
| TVC <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8694     | 287       | 8708     | 428       | 33,1% (22,2;42,6)       |
| <b>CIN3+</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |           |          |           |                         |
| TVC-naive <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5466     | 3         | 5452     | 44        | 93,2% (78,9;98,7)       |
| TVC <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8694     | 86        | 8708     | 158       | 45,6% (28,8;58,7)       |
| N = liczba osób zakwalifikowanych do poszczególnych grup                                                                                                                                                                                                                                  |          |           |          |           |                         |
| <sup>(1)</sup> TVC-naive obejmuje wszystkie zaszczone osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały normalny wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania |          |           |          |           |                         |
| <sup>(2)</sup> TVC: obejmuje wszystkie zaszczone osoby(które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania.                                                                         |          |           |          |           |                         |
| <sup>(3)</sup> średni okres obserwacji 44 miesiące po podaniu 1 dawki                                                                                                                                                                                                                     |          |           |          |           |                         |

Analiza po zakończeniu badania wykazała, że szczepionka Cervarix zredukowała liczbę procedur terapeutycznych (w tym konizacja szyjki macicy pętlą elektrochirurgiczną (LEEP), konizacja chirurgiczna zimnym nożem oraz procedury laserowe) o 70,2% (95% CI:57,8;73,3) w kohorcie TVC-naive oraz o 33,2% (95% CI:20,8;43,7) w kohorcie TVC.

### Skuteczność ochrony krzyżowej.

Skuteczność szczepionki Cervarix w zapobieganiu histopatologicznym oraz wirusologicznym punktom końcowym (przetrwale zakażenia)związanym z 12 nie objętymi szczepionką typami HPV oszacowano w badaniu HPV-008. Badanie to nie zostało zaprojektowane, w celu oszacowania skuteczności wobec chorób powodowanych przez pojedyncze typy HPV. Na wyniki analiz przeprowadzonych w odniesieniu do pierwotnych punktów końcowych miały wpływ liczne współzakażenia w obrębie zmian CIN stopnia 2 oraz wyższych. W odróżnieniu od histopatologicznych punktów końcowych, wirusologiczne punkty końcowe są mniej zależne od współzakażeń w zmianach.

We wszystkich kohortach badania szczepionka Cervarix wykazała silną ochronę krzyżową przed związanymi z HPV-31, 33 oraz 45 6-miesięcznymi przetrwałymi infekcjami oraz dla punktu końcowego CIN2+.

Analiza po zakończeniu badania dotycząca skuteczności szczepionki przeciw 6-miesięcznym przetrwałym zakażeniom oraz CIN2+ związanym z poszczególnymi onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką, przedstawiona jest w tabeli 6 (kohorta ATP).



**Tabela 6. Skuteczność szczepionki przeciw onkogennym typom HPV, które nie zostały objęte szczepionką.**

| Typ HPV                                                                                                                                                                                                                 | ATP <sup>(1)</sup>               |          |                         |          |          |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|-------------------------|----------|----------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         | 6-miesięczna przetrwała infekcja |          |                         | CIN2+    |          |                         |
|                                                                                                                                                                                                                         | Cervarix                         | Kontrola | % Skuteczności (95% CI) | Cervarix | Kontrola | % Skuteczności (95% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                         | n                                | n        |                         | n        | n        |                         |
| <b>Typy związane z HPV-16 (gatunek A9)</b>                                                                                                                                                                              |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-31                                                                                                                                                                                                                  | 58                               | 247      | 76,8%<br>(69,0;82,9)    | 5        | 40       | 87,5%<br>(68,3;96,1)    |
| HPV-33                                                                                                                                                                                                                  | 65                               | 117      | 44,8%<br>(24,6;59,9)    | 13       | 41       | 68,3%<br>(39,7;84,4)    |
| HPV-35                                                                                                                                                                                                                  | 67                               | 56       | -19,8%<br>(<0;17,2)     | 3        | 8        | 62,5%<br>(<0;93,6)      |
| HPV-52                                                                                                                                                                                                                  | 346                              | 374      | 8,3%<br>(<0;21,0)       | 24       | 33       | 27,6%<br>(<0;59,1)      |
| HPV-58                                                                                                                                                                                                                  | 144                              | 122      | -18,3%<br>(<0;7,7)      | 15       | 21       | 28,5%<br>(<0;65,7)      |
| <b>Typy związane z HPV-18 (gatunek A7)</b>                                                                                                                                                                              |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-39                                                                                                                                                                                                                  | 175                              | 184      | 4,8%<br>(<0;23,1)       | 4        | 16       | 74,9%<br>(22,3;93,9)    |
| HPV-45                                                                                                                                                                                                                  | 24                               | 90       | 73,6%<br>(58,1;83,9)    | 2        | 11       | 81,9%<br>(17,0;98,1)    |
| HPV-59                                                                                                                                                                                                                  | 73                               | 68       | -7,5%<br>(<0;23,8)      | 1        | 5        | 80,0%<br>(<0;99,6)      |
| HPV-68                                                                                                                                                                                                                  | 165                              | 169      | 2,6%<br>(<0;21,9)       | 11       | 15       | 26,8%<br>(<0;69,6)      |
| <b>Inne typy</b>                                                                                                                                                                                                        |                                  |          |                         |          |          |                         |
| HPV-51                                                                                                                                                                                                                  | 349                              | 416      | 16,6%<br>(3,6;27,9)     | 21       | 46       | 54,4%<br>(22,0;74,2)    |
| HPV-56                                                                                                                                                                                                                  | 226                              | 215      | -5,3%<br>(<0;13,1)      | 7        | 13       | 46,1%<br>(<0;81,8)      |
| HPV-66                                                                                                                                                                                                                  | 211                              | 215      | 2,3%<br>(<0;19,6)       | 7        | 16       | 56,4%<br>(<0;84,8)      |
| n= liczba przypadków                                                                                                                                                                                                    |                                  |          |                         |          |          |                         |
| <sup>(1)</sup> ATP: obejmuje kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki, były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 w stosunku do odpowiedniego typu HPV.                        |                                  |          |                         |          |          |                         |
| Obliczono granice przedziałów ufności określające skuteczność szczepionki. W sytuacji, gdy wartość 0 zostaje uwzględniona, np. kiedy dolny limit CI wynosi <0, skuteczność nie jest uważana za statystycznie znamienne. |                                  |          |                         |          |          |                         |
| Skuteczność wobec CIN3 została wykazana jedynie dla HPV-31 oraz brak dowodów świadczących o ochronie przed AIS dla jakichkolwiek typów HPV.                                                                             |                                  |          |                         |          |          |                         |

#### Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku od 26 lat

Skuteczność szczepionki Cervarix oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (HPV-015), które obejmowało łącznie 5778 kobiet w wieku od 26 do 72 lat (mediana: 37,0 lat). Badanie było prowadzone w Północnej Ameryce, Ameryce Łacińskiej, w regionie Azji i Pacyfiku oraz Europie. Analizę końcową przeprowadzono na etapie podsumowania wyników badania, 7 lat po podaniu pierwszej dawki.

Pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako kombinację wirusologicznego i histopatologicznego punktu końcowego: przetrwała 6-miesięczną infekcję związaną z HPV-16/18 i/lub CIN1+.

Pierwszorzędowe analizy skuteczności przeprowadzono w kohortach: ATP dla oceny skuteczności oraz w kohorcie TVC, która uwzględniała podgrupę do 15% kobiet z historią przebytej wcześniej infekcji lub choroby spowodowanej przez HPV (określonej jako: dwa lub więcej nieprawidłowych wyników wymazu z rzędu, nieprawidłowy wynik kolposkopii lub biopsji albo leczenie szyjki macicy po stwierdzeniu nieprawidłowości w wymazie lub kolposkopii). Włączenie tej podgrupy umożliwiło ocenę skuteczności profilaktyki w populacji odzwierciedlającej rzeczywistość, jako że zasadniczo grupą wiekową objętą przesiewowymi badaniami szyjki macicy są dorosłe kobiety.

Skuteczność szczepionki ocenianą na etapie podsumowania wyników badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Brak jest dowodów na to, że zapobieganie zakażeniu przetrwałemu utrzymującemu się przez przynajmniej 6 miesięcy jest odpowiednim zastępczym wskaźnikiem (markerem) zapobiegania wystąpieniu raka szyjki macicy u kobiet w wieku 26 lat i starszych.

**Tabela 7: Skuteczność szczepionki oceniana na etapie podsumowania wyników badania HPV-015**

| Punkt końcowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ATP <sup>(1)</sup> |          |                               | TVC <sup>(2)</sup> |          |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------|--------------------|----------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cervarix           | Kontrola | Skuteczność (%)<br>(96,2% CI) | Cervarix           | Kontrola | Skuteczność (%)<br>(96,2% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N                | n/N      |                               | n/N                | n/N      |                               |
| <b>HPV-16/18</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |          |                               |                    |          |                               |
| 6M PI i/lub CIN1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7/1852             | 71/1818  | 90,5%<br>(78,6; 96,5)         | 93/2768            | 209/2778 | 56,8% (43,8; 67,0)            |
| 6M PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6/1815             | 67/1786  | 91,4%<br>(79,4; 97,1)         | 74/2762            | 180/2775 | 60% (46,4; 70,4)              |
| CIN2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1/1852             | 6/1818   | 83,7% (<0; 99,7)              | 33/2733            | 51/2735  | 35,8% (<0; 61,0)              |
| ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3/1852             | 47/1818  | 93,8%<br>(79,9; 98,9)         | 38/2727            | 114/2732 | 67,3% (51,4; 78,5)            |
| 6M PI u osób seropozytywnych tylko w momencie włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3/851              | 13/837   | 78%<br>(15,0; 96,4)           | 42/1211            | 65/1192  | 38,7% (6,3; 60,4)             |
| <b>Skuteczność ochrony krzyżowej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |          |                               |                    |          |                               |
| HPV-31 6MPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10/2073            | 29/2090  | 65,8%<br>(24,9; 85,8)         | 51/2762            | 71/2775  | 29% (<0; 52,5)                |
| HPV-45 6MPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 9/2106             | 30/2088  | 70,7%<br>(34,2; 88,4)         | 22/2762            | 60/2775  | 63,9%<br>(38,6; 79,6)         |
| HPV-31 ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5/2117             | 23/2127  | 78,4%<br>(39,1; 94,1)         | 34/2727            | 55/2732  | 38,7%<br>(2,0; 62,3)          |
| HPV-45 ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5/2150             | 23/2125  | 78,7%<br>(40,1; 94,1)         | 13/2727            | 38/2732  | 66,1%<br>(32,7; 84,1)         |
| N= liczba osób w każdej grupie<br>n= liczba osób w każdej grupie zgłaszająca przynajmniej jedno zdarzenie<br>6M PI = 6-miesięczne zakażenie przetrwałe<br>CI = przedział ufności<br>ASC-US = atypowe komórki o nieokreślonym znaczeniu (nieprawidłowy wynik cytologii)<br><sup>(1)</sup> 3 dawki szczepionki, DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 (o ile nie określono) i DNA negatywne w miesiącu 6. wobec odpowiedniego typu HPV (HPV-16 i/lub HPV/18)<br><sup>(2)</sup> przynajmniej jedna dawka szczepionki, bez względu na HPV DNA oraz status serologiczny (o ile nie określono) w miesiącu 0. Obejmuje 15% osób z wcześniejszą historią choroby/infekcji związanej z HPV |                    |          |                               |                    |          |                               |

Skuteczność wobec  $\geq$ ASC-US (nieprawidłowy wynik cytologii) powiązanego z onkogennymi typami HPV, które nie zostały objęte szczepionką wyniosła 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Skuteczność wobec CIN1+ bez względu na typ HPV wykryty w tkance wyniosła 22,9% (96,2% CI [4,8;37,7]) (TVC).

Brak jest dowodu na występowanie ochrony przed chorobą powodowaną przez HPV u osób w wieku od 25 lat, które były DNA-pozytywne i/lub u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki cytologii w momencie rozpoczęcia badania.

### Immunogenność

#### Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Cervarix po szczepieniu podstawowym

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 bezpośredniego testu ELISA (wersja 2, metodologia MedImmune, zmodyfikowana przez GSK), swoistego dla danego typu, o potwierdzonej korelacji z metodą neutralizacji opartej na teście neutralizacji pseudowirionów (ang.: pseudovirion-based neutralisation assay, PBNA).

Immunogenność trzech dawek szczepionki Cervarix była oceniana w grupie 5 465 pacjentek w wieku od 9 do 55 lat oraz ponad 800 pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 18 lat.

W badaniach klinicznych, u ponad 99% początkowo seronegatywnych osób 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 osób początkowo seropozytywnych i seronegatywnych, po szczepieniu uzyskano podobne miana przeciwciał.

#### Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po szczepionce Cervarix

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 113 miesięcy. Dane uzyskane od 92 zaszczepionych osób potwierdzają immunogenność szczepionki w czasie między [107 mies.- 113 mies.] po podaniu pierwszej dawki, przy średnim czasie obserwacji trwającym 8,9 lat. Przy użyciu testu ELISA wykazano, że spośród tych osób 100% (95% CI : 96,1;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 [107 mies.- 113 mies.]. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 10-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 aż do 48 miesiąca była podobna do odpowiedzi obserwowanej w badaniu 001. Podobny profil kinetyczny obserwowano w przypadku przeciwciał neutralizujących.

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). 470 badanych (142 w wieku 15 – 25 lat, 172 w wieku 26 – 45 lat i 156 w wieku 46 – 55 lat), które ukończyły badanie HPV-014 i otrzymały 3 dawki szczepionki, obserwowano następnie przez 10 lat w ramach badania przedłużonego HPV-060. Dziesięć lat po podaniu pierwszej dawki, 100% badanych w grupie wiekowej 15 – 25 lat, 99,2% w grupie 26 – 45 lat i 96,3% w grupie 46 – 55 lat pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 oraz odpowiednio: 99,2%, 93,7% i 83,8% wobec HPV-18. Dla każdej grupy wiekowej, wartości GMT były co najmniej 5- do 32-krotnie (dla HPV-16) i 3- do 14-krotnie (dla HPV-18) wyższe, niż te uzyskane dla obu antygenów u kobiet, które przebyły naturalne zakażenie.

#### Dowody na istnienie odpowiedzi anamnesticznej (pamięci immunologicznej)

W badaniu 024 (podgrupa badania 001/007), dodatkowa dawka została podana 65 osobom, przy zachowaniu średniego odstępu 6,8 roku od czasu podania pierwszej dawki szczepionki. Immunologiczna odpowiedź anamnesticzna na HPV-16 i HPV-18 (potwierdzona przy użyciu testu ELISA) była obserwowana tydzień oraz miesiąc po podaniu dodatkowej dawki, wartości GMT miesiąc po podaniu dodatkowej dawki przekroczyły te, które były obserwowane miesiąc po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia podstawowego.

#### Wnioskowanie o skuteczności szczepionki Cervarix u dziewcząt i nastolatek na podstawie wyników badań w grupie młodych dorosłych kobiet (bridging)

W zbiorczej analizie (HPV-029,-30 i -48), po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu od podania pierwszej dawki) wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 odpowiednio u 99,7% i 100% dziewcząt w wieku 9 lat, a GMT było odpowiednio co najmniej 1,4-krotnie oraz 2,4-krotnie wyższe w porównaniu z dziewczętami i kobietami odpowiednio w wieku 10-14 lat oraz 15-25 lat.

W dwóch badaniach klinicznych (HPV-012 i -013) obejmujących dziewczęta w wieku od 10 do 14 lat, po podaniu trzeciej dawki (w 7. miesiącu) u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec obydwu typów wirusa, HPV-16 i HPV-18, z GMT co najmniej dwukrotnie wyższymi niż GMT obserwowane u kobiet w wieku od 15 do 25 lat.

W badaniach klinicznych (HPV-070 i HPV-048) obejmujących dziewczęta w wieku 9 - 14 lat poddane szczepieniu w cyklu 2-dawkowym (0., 6. miesiąc lub 0., 12. miesiąc) oraz młode kobiety w wieku 15-25 lat przyjmujące Cervarix zgodnie ze standardowym schematem 0, 1 i 6 miesięcy, u wszystkich badanych wykazano serokonwersję wobec HPV typu 16 i 18 miesiąc po podaniu drugiej dawki. Odpowiedź immunologiczna po drugiej dawce u dziewcząt w wieku 9 - 14 lat była porównywalna lub wyższa (non-inferior) od odpowiedzi immunologicznej po trzeciej dawce u kobiet w wieku 15 - 25 lat.

Na podstawie powyższych danych dotyczących immunogenności wnioskowana jest skuteczność szczepionki Cervarix u dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat.

#### Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej u kobiet w wieku od 26 lat

W badaniu III fazy (HPV-015) obejmującym kobiety w wieku od 26 lat, jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki u wszystkich badanych nastąpiła serokonwersja. W punkcie czasowym wyznaczonym na 84. miesiąc (tzn. 78 miesięcy po ukończeniu pełnego cyklu szczepienia), spośród pacjentek seronegatywnych przed podaniem szczepionki, odpowiednio 99,3% i 95,9% pozostawało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18. Wszystkie kobiety początkowo seropozytywne pozostały seropozytywne zarówno wobec HPV-16 jak i HPV-18. Miana przeciwciał anti-HPV-16 jak i anti-HPV-18 osiągnęły najwyższy poziom w 7. miesiącu, a następnie stopniowo obniżały się do miesiąca 18., ustabilizowały się i pozostawały na stałym poziomie (plateau) do 84. miesiąca.

#### Immunogenność u mężczyzn w grupie wiekowej od 10 do 18 lat

Immunogenność u mężczyzn oceniano w dwóch badaniach klinicznych: HPV-011 (N=173) i HPV-04- (N=556). Uzyskane dane wskazują na występowanie porównywalnej immunogenności u mężczyzn i kobiet. W badaniu HPV-011 u wszystkich badanych stwierdzono serokonwersję wobec HPV-16 i HPV-18 a poziomy GMT były nie niższe niż te obserwowane w badaniu HPV-012 u kobiet w grupie wiekowej od 15 do 25 lat.

#### Pomostowanie klinicznej skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym i rakom odbytu

Nie przeprowadzono badań skuteczności szczepionki Cervarix przeciw zmianom przednowotworowym odbytu. Niemniej jednak, badania przeprowadzone z udziałem dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat (badanie HPV-071) oraz kobiet w wieku od 18 do 45 lat (badanie HPV-010) wykazują konsekwentnie silniejszą odpowiedź immunologiczną w przypadku szczepionki Cervarix w porównaniu do komparatora, dla którego dane dotyczące skuteczności przeciw zmianom przednowotworowym odbytu są wyczerpujące i potwierdzają ochronę.

## Immunogenność u kobiet zakażonych HIV

W badaniu HPV-20, przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki, 22 kobiety niezakażone HIV oraz 42 kobiety zakażone HIV (kliniczne stadium 1 wg. WHO; kohorta ATP dla oceny immunogenności) otrzymały szczepionkę Cervarix. W teście Elisa wykazano seropozytywność u wszystkich kobiet wobec HPV 16 i 18 jeden miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki (7. miesiąc) a seropozytywność wobec HPV 16 i 18 utrzymywała się do 12. miesiąca. GMT były niższe w grupie kobiet zakażonych HIV (95% przedział ufności nie nakładał się). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane. Nie oznaczano poziomów przeciwciał funkcjonalnych. Brak informacji dotyczących ochrony przed przetrwałymi infekcjami lub zmianami przednowotworowymi w grupie kobiet zakażonych HIV.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy

### **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 ważności**

4 lata.

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

### **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 wielkości 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.

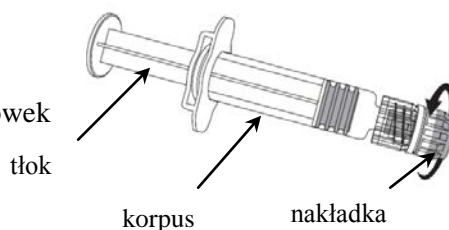
Przed podaniem, zawartość ampułko-strzykawki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Instrukcja podania szczepionki w ampułkostrzykawce:

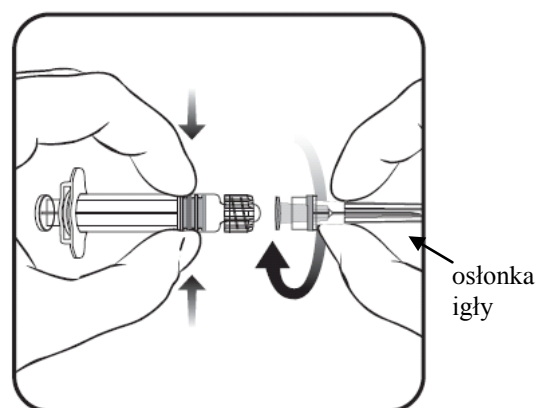
1. Trzymając jedną ręką **korpus** strzykawki (należy unikać trzymania tłoka) należy odkręcić nakładkę strzykawki wykonując obrót w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



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 leczniczego 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. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007  
Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia: 17 września 2012

**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.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI  
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY  
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (PZR)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w PZR, przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **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 CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>1,2</sup> HPV typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>1,2</sup> HPV typu 18 | 20 mikrogramów |

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

|                                                                                   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <sup>2</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) | ogółem 0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

**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 PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania domięśniowego

Przed użyciem wstrząsnąć.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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. NUMERY POZWOLEŃ 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. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**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 CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>1,2</sup> HPV typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>1,2</sup> HPV typu 18 | 20 mikrogramów |

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

|                                                                                   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <sup>2</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) | ogółem 0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

**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 PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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. NUMERY POZWOLEŃ 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. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**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 CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>1,2</sup> HPV typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>1,2</sup> HPV typu 18 | 20 mikrogramów |

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

|                                                                                   |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <sup>2</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) | ogółem 0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

**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-strzykawek  
10 x 1 dawka (0,5 ml)

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

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

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

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



## **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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) POZWOLEŃ 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. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA 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 FIOLCE WIELODAWKOWEJ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA 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 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 dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta.**

### **Cervarix zawieszina do wstrzykiwań**

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

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **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. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje**

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u osób od ukończenia 9 roku życia w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (wirusy HPV).

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy (rak dolnej części macicy) lub raka odbytu,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy i odbytu (zmiany w komórkach szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu z których może rozwinąć się rak).

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zawarte w szczepionce (HPV 16 i 18) są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% związanych z HPV zmian przednowotworowych sromu i pochwy oraz 78% przypadków związanych z HPV zmian przednowotworowych odbytu. Inne typy wirusa HPV również mogą powodować raka narządów płciowych lub odbytu. Szczepionka Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV.

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 u kobiet w wieku 15 lat i starszych. Szczepionka stymuluje także wytwarzanie przeciwciał u dziewcząt w wieku 9-14 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 stwierdzono reakcję alergiczną na substancje czynne lub którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt. 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

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

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia (szczególnie u nastolatków). W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

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 osób, 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.

### Inne leki i szczepionka Cervarix

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 (Twinrix) lub szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix 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 lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o wszystkich otrzymanych ostatnio szczepionkach.



### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia lub jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę, zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu rozwiązania ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Szczepionka Cervarix prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże jeśli pacjent po szczepieniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Cervarix zawiera chlorek sodu**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować szczepionkę Cervarix**

### **Podawanie szczepionki**

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

### **Zalecana dawka**

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania od ukończenia 9 roku życia.

Łączna liczba dawek będzie zależeć od wieku pacjenta w chwili podania pierwszej dawki:

#### Pacjent w wieku 9 do 14 lat:

Podaje się 2 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: w okresie od 5 do 13 miesięcy po pierwszej dawce

#### Pacjent w wieku 15 lat i powyżej:

Podaje się 3 dawki:

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 cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix.

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewczynek w wieku poniżej 9 lat.

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 dwóch lub trzech dawek, zależnie od wieku osoby szczepionej), 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 przełykaniu,
  - 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

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki 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 wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

|                                                                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 | 20 mikrogramów |

<sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

<sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:

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

<sup>3</sup>adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)<sub>3</sub>) ogółem 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>białko 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 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) 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 wielkości 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

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

---

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

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 obejrzyć 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **Ulotka pacjenta dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Cervarix zawiesina do wstrzykiwań, szczepionka wielodawkowa**

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

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **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. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje**

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u osób od ukończenia 9 roku życia w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (wirusy HPV).

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy (rak dolnej części macicy) lub raka odbytu,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy i odbytu (zmiany w komórkach szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, z których może rozwinąć się rak).

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zawarte w szczepionce (HPV 16 i 18) są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% związanych z HPV zmian przednowotworowych sromu i pochwy oraz 78% przypadków związanych z HPV zmian przednowotworowych odbytu. Inne typy wirusa HPV również mogą powodować raka narządów płciowych lub odbytu. Szczepionka Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV.

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 u kobiet w wieku 15 lat i starszych. Szczepionka stymuluje także wytwarzanie przeciwciał u dziewcząt w wieku 9-14 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 stwierdzono reakcję alergiczną na substancje czynne lub którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt. 6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

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

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia (szczególnie u nastolatków). W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

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 osób, 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.

### Inne leki i szczepionka Cervarix

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 (Twinrix) lub szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix 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 lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o wszystkich otrzymanych ostatnio szczepionkach.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia lub jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę, zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu rozwiązania ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Szczepionka Cervarix prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże jeśli pacjent po szczepieniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Cervarix zawiera chlorek sodu**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować szczepionkę Cervarix**

### **Podawanie szczepionki**

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

### **Zalecana dawka**

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania od ukończenia 9 roku życia.

Łączna liczba dawek będzie zależeć od wieku pacjenta w chwili podania pierwszej dawki:

#### Pacjent w wieku 9 do 14 lat:

Podaje się 2 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: w okresie od 5 do 13 miesięcy po pierwszej dawce

#### Pacjent w wieku 15 lat i powyżej:

Podaje się 3 dawki:

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 cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix.

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewczynek w wieku poniżej 9 lat.

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 dwóch lub trzech dawek, zależnie od wieku osoby szczepionej), 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 przełykaniu,
  - napłym 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

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadzić o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki 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 użyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu fiolki. Jeśli szczepionka nie zostanie użyta 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 wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie może chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

|                                                                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 | 20 mikrogramów |

<sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

<sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:

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

<sup>3</sup>adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)<sub>3</sub>) ogółem 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>białko 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 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) 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 wielkości 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

#### **Slovenská republika**

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

#### **Italia**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

#### **Sverige**

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

#### **Latvija**

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

#### **United Kingdom**

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

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

#### **Inne źródła informacji**

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

-----  
Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

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 dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce**

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

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **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. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest szczepionka Cervarix i w jakim celu się ją stosuje**

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania u osób od ukończenia 9 roku życia w celu ochrony przed chorobami spowodowanymi zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (wirusy HPV).

Choroby te obejmują:

- raka szyjki macicy (rak dolnej części macicy) lub raka odbytu,
- zmiany przedrakowe szyjki macicy i odbytu (zmiany w komórkach szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, z których może rozwinąć się rak)

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zawarte w szczepionce (HPV 16 i 18) są odpowiedzialne za około 70% przypadków występowania raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% związanych z HPV zmian przednowotworowych sromu i pochwy oraz 78% przypadków związanych z HPV zmian przednowotworowych odbytu. Inne typy wirusa HPV również mogą powodować raka narządów płciowych lub odbytu. Szczepionka Cervarix nie chroni przed wszystkimi typami wirusa HPV.

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 u kobiet w wieku 15 lat i starszych. Szczepionka stymuluje także wytwarzanie przeciwciał u dziewcząt w wieku 9-14 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 stwierdzono reakcję alergiczną na substancje czynne lub którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt.6). Objawy reakcji alergicznej (uczuleniowej) mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, duszność i obrzęk twarzy oraz języka.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą:

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

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia (szczególnie u nastolatków). W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

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 osób, 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.

### Inne leki i szczepionka Cervarix

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 (Twinrix) lub szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix 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 lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o wszystkich otrzymanych ostatnio szczepionkach.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli ciąża wystąpi w czasie trwania cyklu szczepienia lub jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę, zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu rozwiązania ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Szczepionka Cervarix prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże jeśli pacjent po szczepieniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Cervarix zawiera chlorek sodu**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować szczepionkę Cervarix**

### **Podawanie szczepionki**

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

### **Zalecana dawka**

Szczepionka Cervarix jest przeznaczona do stosowania od ukończenia 9 roku życia.

Łączna liczba dawek będzie zależeć od wieku pacjenta w chwili podania pierwszej dawki:

#### Pacjent w wieku 9 do 14 lat:

Podaje się 2 dawki:

Pierwsza dawka: w dowolnie wybranym terminie

Druga dawka: w okresie od 5 do 13 miesięcy po pierwszej dawce

#### Pacjent w wieku 15 lat i powyżej:

Podaje się 3 dawki:

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 cykl szczepienia został ukończony przy użyciu szczepionki Cervarix.

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewczynek w wieku poniżej 9 lat.

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 dwóch lub trzech dawek, zależnie od wieku osoby szczepionej), 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 przełykaniu,
  - 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

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadzić o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.



## 5. Jak przechowywać szczepionkę Cervarix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki 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 wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera szczepionka Cervarix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

|                                                                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 | 20 mikrogramów |

<sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV = Human Papillomavirus)

<sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:

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

<sup>3</sup>adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)<sub>3</sub>)      ogółem 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>białko 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 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) 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 (0,5 ml), z igłami lub bez igieł, pakowanych po 1 i 10 sztuk.

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@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)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

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

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia:

Cervarix należy podać niezwłocznie po wyjęciu z lodówki.

Jednakże udowodniono, że szczepionka zachowuje trwałość, jeśli czas przechowywania poza lodówką wynosi do 3 dni w temperaturze od 8°C do 25°C lub do jednego dnia w temperaturze od 25°C do 37°C. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta przed końcem tego okresu, należy ją usunąć.

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

Jest to prawidłowe i nie wpływa na działanie szczepionki.

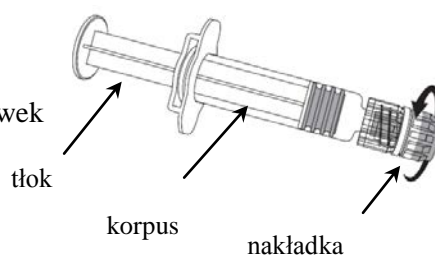
Przed podaniem zawartość ampułko-strzykawki należy obejrzeć przed i po wstrząśnięciu, pod kątem obecności jakichkolwiek obcych zanieczyszczeń i (lub) nieprawidłowego wyglądu.

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 tłoka) 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

