

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

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

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

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

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců.

Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce.

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu.

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

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

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

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

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Cervarix je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázano se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 "Účinnost u žen s prokázanou HPV-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie").

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití s jinými vakcínami

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

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs \geq 10mIU/ml byl při současném podání 98,3% a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs \geq 10mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

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

Použití s hormonální antikoncepcí

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

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 3,993 případů těhotenství včetně 2,009 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasného porodu a spontánního potratu) ve všech skupinách podobné.

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

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

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

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

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

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

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

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Gastrointestinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie

Časté: arthralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava
Časté: horečka (≥ 38 °C)
Méně časté: jiné reakce v místě vpichu jako je indurace, lokální parestézie.

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

Postmarketingové sledování

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém

Poruchy nervového systému

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

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

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

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů. Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit cervikální karcinom (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u skvamózního cervikálního karcinomu (12,1%) a adenokarcinomu (8,5%).

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

Klinické studie

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

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

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

- Měly normální cytologii.

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

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

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ (CIN2/3 nebo AIS) spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18). Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíční perzistující infekci.

Jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu se rovněž ukázala perzistentní infekce, která trvala alespoň 6 měsíců.

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

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

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

Ve studii HPV-008 byly primární analýzy účinnosti provedeny s kohortou podle protokolu (ATP kohorta : zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 na typ HPV posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy s závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5% celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3.dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Průměrná doba sledování žen zahrnutých do studie HPV-008 byla přibližně 39 měsíců po 1. dávce u TVC a 35 měsíců po 3.dávce v ATP kohortě.

Účinnost vakcíny proti primárnímu endpointu CIN2/3 nebo AIS je zhrnuta v tabulce 1. V doplňující analýze byla účinnost vakcíny Cervarix zhodnocena proti CIN3 nebo AIS souvisejícím s HPV-16/18.

Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) souvisejícím s HPV-16/18 (ATP kohorta)

Endpoint HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾		
	Cervarix (N = 7344)	Kontrola (N = 7312)	% účinnosti (96,1% CI)
	n ²	n ²	
CIN2/3 nebo AIS	4	56	92,9% (79,9;98,3)
CIN3 nebo AIS	2	10	80,0% (0,3;98,1)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů

⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

⁽²⁾ Včetně 3 případů CIN2/3 nebo AIS a 2 případů CIN3 nebo AIS, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou)

Další výzkum případů s mnohočetnými HPV typy v lézi hodnotil HPV typy detekované pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků, navíc k typům HPV- detekovaný v lézi tak, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi (HPV type assignment analýza). Tato dodatečná "post-hoc" analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které pravděpodobně neměly kauzální souvislost s infekcemi HPV-16 nebo HPV-18 získanými v průběhu klinické studie.

Na základě této "post hoc" analýzy přidělení HPV typu k lézi, se vyskytl 1 případ CIN2/3 nebo AIS ve skupině očkované ve srovnání s 53 případy v kontrolní skupině (účinnost 98,1 % (96,1 % CI; 88,4; 100)) a 0 případů CIN 3 nebo AIS ve skupině očkových versus 8 případů v kontrolní skupině (účinnost 100 % (96,1 % CI: 36,4; 100)).

Navíc byla prokázána statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2/3 nebo AIS souvisejících s HPV-16 a HPV-18 individuálně v každé analýze.

Účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohortě byla 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny proti CIN1/2/3 nebo AIS souvisejících s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohortě byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7).

Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům (6 měsíční a 12 měsíční perzistentní infekce) souvisejícím s HPV-16/18 pozorovaná v APT kohortě je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (kohorta ATP)

Endpoint HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾		
	Cervarix	Kontrola	% Účinnost (96,1% CI)
	n/N	n/N	
6-měsíční přetrvávající infekce	29/7177	488/7122	94,3% (91,5;96,3)
12-měsíční přetrvávající infekce	20/7035	227/6984	91,4% (86,1;95,0)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

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

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na

počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny. Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix. TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, jak byla pozorována u TVC, je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Cervarix (N = 8667)	Kontrola (N = 8682)	% účinnost (96.1% CI)
	N	n	
CIN2/3 nebo AIS	82	174	52.8% (37.5;64.7)
CIN3 nebo AIS	43	65	33.6% (<0;56.9)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.

Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům (6-měsíční a 12 měsíční perzistentní infekce) souvisejícím s HPV-16/18 pozorovaná u TVC je shrnuta v tabulce 4:

Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)
	n/N	n/N	
6-měsíční perzistentní infekce	498/8856	1103/8859	56.4% (51.3;61.1)
12-měsíční perzistentní infekce	327/8625	610/8648	47.3% (39.2;54.4)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie

Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HP-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny hodnocena proti cervikálním lézím vysokého stupně (tabulka 5). Populace žen, které se dosud nesetkaly s onkogenní HPV infekcí (TVC-naivní) je podmnožinou, která zahrnuje ženy s normální cytologií a které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a seronegativní na HPV-16 a HPV-18 Při vstupu do studie.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi

	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (96,1% CI)
	N	Cases	N	Cases	
CIN2/3 nebo AIS					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70,2 (54,7;80,9)
TVC ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30,4 (16,4;42,1)
CIN3 nebo AIS					
TVC-naivní	5449	3	5436	23	87,0 (54,9;97,7)
TVC ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33,4 (9,1;51,5)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
⁽¹⁾ TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18					
⁽²⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu					

Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně klíčkové elektrochirurgické excize [LEEP], cold-knife konizace a laserových zákroků) o 68,8% (96,1% CI: 50,0; 81,2 u TVC-naivní populace a o 24,7% (96,1% CI: 7,4;38,9) u TVC

Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 u 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza primárního endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí u CIN2+ lézí. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly u monochočetných infekcí méně nepřesné. Pouze HPV-31 prokázal konzistentní zkříženou protektivitu pro všechny endpointy (6m a 12 m perzistentní infekce, CIN2/3 nebo AIS) a pro všechny studované kohorty. Účinnost vakcíny proti 6 měsíční perzistentní infekci byla rovněž prokázána pro HPV-33 a HPV-45 ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny proti 6 měsíční perzistentní infekci a CIN 2/3 nebo AIS souvisejícími s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy nebo kombinací onkogenních typů HPV je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

Tabulka 6: Účinnost vakcíny u onkogenních typů HPV, které nejsou obsažené ve vakcíně

HPV type	ATP ⁽¹⁾					
	6 měsíční perzistentní infekce			CIN2/3 or AIS		
	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)
	n	n		n	n	
Typy související s HPV-16 (A9 druhy)						
HPV-31	45	199	77.5% (68.3;84.4)	2	25	92.0% (66.0;99.2)
HPV-33	55	100	45.1% (21.7;61.9)	12	25	51.9% (<0;78.9)
HPV-35	55	43	-28.4% (<0;17.2)	1	6	83.3% (<0;99.7)
HPV-52	293	315	7.4% (<0;22.0)	12	14	14.3% (<0;65.4)
HPV-58	111	101	-10.3% (<0;17.7)	6	17	64.5% (1.5;89.2)
Typy související s HPV-18 (A7 druhy)						
HPV-39	147	149	1.0% (<0;22.7)	3	10	69.8% (<0;95.2)

HPV-45	19	79	76.1% (59.1;86.7)	0	4	100% (<0;100)
HPV-59	56	59	4.8% (<0;36.4)	1	4	74.9% (<0;99.6)
HPV-68	138	134	-3.1% (<0;20.3)	5	11	54.4% (<0;88.4)
Další typy						
HPV-51	304	354	14.5% (<0;27.4)	10	27	62.9% (18.0;84.7)
HPV-56	182	174	-5.0% (<0;16.1)	4	10	59.9% (<0;91.5)
HPV-66	168	178	5.7% (<0;24.9)	4	10	60.0% (<0;91.6)
n= počet případů (¹) ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ						
Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0 , tj dolní hranice je CI < 0, účinnost není považována za statistický významnou.						

Imunogenicitá

Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

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

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

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

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

Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007), byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 101 měsíců. 87 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M95-M101] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 7,9 let. 100 % (95 % CI: 95,8; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M95-M101]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10-krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenicitá až do měsíce 36 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy

séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním očkovacím schématu (to je po třech dávkách).

Překlenutí účinku Cervarixu od mladých dospělých žen k dospívajícím

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 20.září 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

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

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

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

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců.

Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce.

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu.

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

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

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

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

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Cervarix je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HVP infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázano se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 "Účinnost u žen s prokázanou HVP-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie").

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím

infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití s jinými vakcínami

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

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs \geq 10mIU/ml byl při současném podání 98,3% a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs \geq 10mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

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

Použití s hormonální antikoncepcí

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

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 3,993 případů těhotenství včetně 2,009 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh

porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasného porodu a spontánního potratu) ve všech skupinách podobné.

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

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

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

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

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

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

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

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Gastrointestinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie

Časté: arthralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

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

Časté: horečka (≥ 38 °C)

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

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

Postmarketingové sledování

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém

Poruchy nervového systému

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

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

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

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů. Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit cervikální karcinom (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u skvamózního cervikálního karcinomu (12,1%) a adenokarcinomu (8,5%).

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

Klinické studie

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

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

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

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

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

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ (CIN2/3 nebo AIS) spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18). Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíční perzistující infekci.

Jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu se rovněž ukázala perzistentní infekce, která trvala alespoň 6 měsíců.

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

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

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

Ve studii HPV-008 byly primární analýzy účinnosti provedeny s kohortou podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 na typ HPV posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy s závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5% celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Průměrná doba sledování žen zahrnutých do studie HPV-008 byla přibližně 39 měsíců po 1. dávce u TVC a 35 měsíců po 3. dávce v ATP kohortě.

Účinnost vakcíny proti primárnímu endpointu CIN2/3 nebo AIS je zhrnuta v tabulce 1. V doplňující analýze byla účinnost vakcíny Cervarix zhodnocena proti CIN3 nebo AIS souvisejícím s HPV-16/18.

Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) souvisejícím s HPV-16/18 (ATP kohorta)

Endpoint HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾		
	Cervarix (N = 7344)	Kontrola (N = 7312)	% účinnosti (96,1% CI)
	n ²	n ²	
CIN2/3 nebo AIS	4	56	92,9% (79,9;98,3)

CIN3 nebo AIS	2	10	80,0% (0,3;98,1)
N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině n = počet případů ⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18) ⁽²⁾ Včetně 3 případů CIN2/3 nebo AIS a 2 případů CIN3 nebo AIS, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou)			

Další výzkum případů s mnohočetnými HPV typy v lézi hodnotil HPV typy detekované pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků, navíc k typům HPV- detekovaný v lézi tak, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi (HPV type assignment analýza). Tato dodatečná "post-hoc" analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které pravděpodobně neměly kauzální souvislost s infekcemi HPV-16 nebo HPV-18 získanými v průběhu klinické studie.

Na základě této "post hoc" analýzy přidělení HPV typu k lézi, se vyskytl 1 případ CIN2/3 nebo AIS ve skupině očkované ve srovnání s 53 případy v kontrolní skupině (účinnost 98,1 % (96,1 % CI; 88,4; 100)) a 0 případů CIN 3 nebo AIS ve skupině očkových versus 8 případů v kontrolní skupině (účinnost 100 % (96,1 % CI: 36,4; 100)).

Navíc byla prokázána statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2/3 nebo AIS souvisejících s HPV-16 a HPV-18 individuálně v každé analýze.

Účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohortě byla 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny proti CIN1/2/3 nebo AIS souvisejících s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohortě byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7).

Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům (6 měsíční a 12 měsíční perzistentní infekce) souvisejícím s HPV-16/18 pozorovaná v APT kohortě je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (kohorta ATP)

Endpoint HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾		
	Cervarix	Kontrola	% Účinnost (96,1% CI)
	n/N	n/N	
6-měsíční přetrvávající infekce	29/7177	488/7122	94,3% (91,5;96,3)
12-měsíční přetrvávající infekce	20/7035	227/6984	91,4% (86,1;95,0)
N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině n = počet případů ⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)			

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

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

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny. Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix. TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, jak byla pozorována u TVC, je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Cervarix (N = 8667)	Kontrola (N = 8682)	% účinnost (96.1% CI)
	N	n	
CIN2/3 nebo AIS	82	174	52.8% (37.5;64.7)
CIN3 nebo AIS	43	65	33.6% (<0;56.9)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
(¹) TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.

Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům (6-měsíční a 12 měsíční perzistentní infekce) souvisejícím s HPV-16/18 pozorovaná u TVC je shrnuta v tabulce 4:

Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)
	n/N	n/N	
6-měsíční perzistentní infekce	498/8856	1103/8859	56.4% (51.3;61.1)
12-měsíční perzistentní infekce	327/8625	610/8648	47.3% (39.2;54.4)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
(¹) TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie

Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HP-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny hodnocena proti cervikálním lézím vysokého stupně (tabulka 5). Populace žen, které se dosud nesetkaly s onkogenní HPV infekcí (TVC-naivní) je podmnožinou, která zahrnuje ženy s normální cytologií a které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a seronegativní na HPV-16 a HPV-18 Při vstupu do studie.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi

	Cervarix	Kontrola	% účinnosti
--	----------	----------	-------------

	N	Cases	N	Cases	(96,1% CI)
CIN2/3 nebo AIS					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70,2 (54,7;80,9)
TVC ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30,4 (16,4;42,1)
CIN3 nebo AIS					
TVC-naivní	5449	3	5436	23	87,0 (54,9;97,7)
TVC ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33,4 (9,1;51,5)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
⁽¹⁾ TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18					
⁽²⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu					

Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně klíčkové elektrochirurgické excize [LEEP], cold-knife konizace a laserových zákroků) o 68,8% (96,1% CI: 50,0; 81,2 u TVC-naivní populace a o 24,7% (96,1% CI: 7,4;38,9) u TVC

Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 u 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza primárního endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí u CIN2+ lézí. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly u mnohočetných infekcí méně nepřesné. Pouze HPV-31 prokázal konzistentní zkříženou protektivitu pro všechny endpointy (6m a 12 m perzistentní infekce, CIN2/3 nebo AIS) a pro všechny studované kohorty. Účinnost vakcíny proti 6 měsíční perzistentní infekci byla rovněž prokázána pro HPV-33 a HPV-45 ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny proti 6 měsíční perzistentní infekci a CIN 2/3 nebo AIS souvisejícími s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy nebo kombinací onkogenních typů HPV je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

Tabulka 6: Účinnost vakcíny u onkogenních typů HPV, které nejsou obsažené ve vakcíně

HPV type	ATP ⁽¹⁾					
	6 měsíční perzistentní infekce			CIN2/3 or AIS		
	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)
n	n		n	n		
Typy související s HPV-16 (A9 druhy)						
HPV-31	45	199	77.5% (68.3;84.4)	2	25	92.0% (66.0;99.2)
HPV-33	55	100	45.1% (21.7;61.9)	12	25	51.9% (<0;78.9)
HPV-35	55	43	-28.4% (<0;17.2)	1	6	83.3% (<0;99.7)
HPV-52	293	315	7.4% (<0;22.0)	12	14	14.3% (<0;65.4)
HPV-58	111	101	-10.3% (<0;17.7)	6	17	64.5% (1.5;89.2)
Typy související s HPV-18 (A7 druhy)						
HPV-39	147	149	1.0% (<0;22.7)	3	10	69.8% (<0;95.2)
HPV-45	19	79	76.1% (59.1;86.7)	0	4	100% (<0;100)
HPV-59	56	59	4.8%	1	4	74.9%

			(<0;36.4)			(<0;99.6)
HPV-68	138	134	-3.1% (<0;20.3)	5	11	54.4% (<0;88.4)
Další typy						
HPV-51	304	354	14.5% (<0;27.4)	10	27	62.9% (18.0;84.7)
HPV-56	182	174	-5.0% (<0;16.1)	4	10	59.9% (<0;91.5)
HPV-66	168	178	5.7% (<0;24.9)	4	10	60.0% (<0;91.6)
n= počet případů						
⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ						
Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se obhevuje hodnota 0 , tj dolní hranice je CI < 0, účinnost není považována za statistický významnou.						

Imunogenicitá

Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

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

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

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

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

Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007), byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 101 měsíců. 87 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M95-M101] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 7,9 let. 100 % (95 % CI: 95,8; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M95-M101]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10-krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci. Ve studii 008 byla imunogenicitá až do měsíce 36. podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

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

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním očkovacím schématu (to je po třech dávkách).

Překlenutí účinku Cervarixu od mladých dospělých žen k dospívajícím

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

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

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

Použití po prvním otevření viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 20.září 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

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

¹lidský papilomavirus = HPV

²adjuvovaný na AS04 obsahující:

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Zakalená bílá suspenze. Při uchovávání se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1).

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

Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců.

Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce.

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu.

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

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

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

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

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Cervarix je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 "Účinnost u žen s prokázanou HVP-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie").

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím

infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití s jinými vakcínami

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

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs \geq 10mIU/ml byl při současném podání 98,3% a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs \geq 10mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

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

Použití s hormonální antikoncepcí

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

Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během vývojového programu bylo hlášeno celkem 3,993 případů těhotenství včetně 2,009 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh

porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasného porodu a spontánního potratu) ve všech skupinách podobné.

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

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

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

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

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

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

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

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Gastrointestinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Velmi časté: myalgie

Časté: arthralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

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

Časté: horečka (≥ 38 °C)

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

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

Postmarketingové sledování

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém

Poruchy nervového systému

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

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

Mechanismus účinku

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

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů. Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit cervikální karcinom (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u skvamózního cervikálního karcinomu (12,1%) a adenokarcinomu (8,5%).

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

Klinické studie

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

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

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

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

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

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ (CIN2/3 nebo AIS) spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18). Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíční perzistující infekci.

Jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu se rovněž ukázala perzistentní infekce, která trvala alespoň 6 měsíců.

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

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

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

Ve studii HPV-008 byly primární analýzy účinnosti provedeny s kohortou podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 na typ HPV posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy s závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5% celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Průměrná doba sledování žen zahrnutých do studie HPV-008 byla přibližně 39 měsíců po 1. dávce u TVC a 35 měsíců po 3. dávce v ATP kohortě.

Účinnost vakcíny proti primárnímu endpointu CIN2/3 nebo AIS je zhrnuta v tabulce 1. V doplňující analýze byla účinnost vakcíny Cervarix zhodnocena proti CIN3 nebo AIS souvisejícím s HPV-16/18.

Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) souvisejícím s HPV-16/18 (ATP kohorta)

Endpoint HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾		
	Cervarix (N = 7344)	Kontrola (N = 7312)	% účinnosti (96,1% CI)
	n ²	n ²	
CIN2/3 nebo AIS	4	56	92,9% (79,9;98,3)

CIN3 nebo AIS	2	10	80,0% (0,3;98,1)
N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině n = počet případů ⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18) ⁽²⁾ Včetně 3 případů CIN2/3 nebo AIS a 2 případů CIN3 nebo AIS, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou)			

Další výzkum případů s mnohočetnými HPV typy v lézi hodnotil HPV typy detekované pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků, navíc k typům HPV- detekovaný v lézi tak, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi (HPV type assignment analýza). Tato dodatečná "post-hoc" analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které pravděpodobně neměly kauzální souvislost s infekcemi HPV-16 nebo HPV-18 získanými v průběhu klinické studie.

Na základě této "post hoc" analýzy přidělení HPV typu k lézi, se vyskytl 1 případ CIN2/3 nebo AIS ve skupině očkované ve srovnání s 53 případy v kontrolní skupině (účinnost 98,1 % (96,1 % CI; 88,4; 100)) a 0 případů CIN 3 nebo AIS ve skupině očkových versus 8 případů v kontrolní skupině (účinnost 100 % (96,1 % CI: 36,4; 100)).

Navíc byla prokázána statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2/3 nebo AIS souvisejících s HPV-16 a HPV-18 individuálně v každé analýze.

Účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohortě byla 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny proti CIN1/2/3 nebo AIS souvisejících s HPV-16/18 pozorovaná v ATP kohortě byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7).

Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům (6 měsíční a 12 měsíční perzistentní infekce) souvisejícím s HPV-16/18 pozorovaná v APT kohortě je shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (kohorta ATP)

Endpoint HPV-16/18	ATP ⁽¹⁾		
	Cervarix	Kontrola	% Účinnost (96,1% CI)
	n/N	n/N	
6-měsíční přetrvávající infekce	29/7177	488/7122	94,3% (91,5;96,3)
12-měsíční přetrvávající infekce	20/7035	227/6984	91,4% (86,1;95,0)
N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině n = počet případů ⁽¹⁾ ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)			

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

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

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny. Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix. TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, jak byla pozorována u TVC, je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Cervarix (N = 8667)	Kontrola (N = 8682)	% účinnost (96.1% CI)
	N	n	
CIN2/3 nebo AIS	82	174	52.8% (37.5;64.7)
CIN3 nebo AIS	43	65	33.6% (<0;56.9)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.

Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům (6-měsíční a 12 měsíční perzistentní infekce) souvisejícím s HPV-16/18 pozorovaná u TVC je shrnuta v tabulce 4:

Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)

Endpoint HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾		
	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)
	n/N	n/N	
6-měsíční perzistentní infekce	498/8856	1103/8859	56.4% (51.3;61.1)
12-měsíční perzistentní infekce	327/8625	610/8648	47.3% (39.2;54.4)

N = počet subjektů zahrnutý v každé skupině
n = počet případů
⁽¹⁾ TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie

Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HP-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny hodnocena proti cervikálním lézím vysokého stupně (tabulka 5). Populace žen, které se dosud nesetkaly s onkogenní HPV infekcí (TVC-naivní) je podmnožinou, která zahrnuje ženy s normální cytologií a které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a seronegativní na HPV-16 a HPV-18 Při vstupu do studie.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi

	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (96,1% CI)
	N	Cases	N	Cases	
CIN2/3 nebo AIS					
TVC-naivní ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70,2 (54,7;80,9)
TVC ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30,4 (16,4;42,1)
CIN3 nebo AIS					
TVC-naivní	5449	3	5436	23	87,0 (54,9;97,7)
TVC ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33,4 (9,1;51,5)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
⁽¹⁾ TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18					
⁽²⁾ TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu					

Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně klíčkové elektrochirurgické excize [LEEP], cold-knife konizace a laserových zákroků) o 68,8% (96,1% CI: 50,0; 81,2 u TVC-naivní populace a o 24,7% (96,1% CI: 7,4;38,9) u TVC

Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 u 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza primárního endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí u CIN2+ lézí. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly u monohočetných infekcí méně nepřesné. Pouze HPV-31 prokázal konzistentní zkříženou protektivitu pro všechny endpointy (6m a 12 m perzistentní infekce, CIN2/3 nebo AIS) a pro všechny studované kohorty. Účinnost vakcíny proti 6 měsíční perzistentní infekci byla rovněž prokázána pro HPV-33 a HPV-45 ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny proti 6 měsíční perzistentní infekci a CIN 2/3 nebo AIS souvisejícími s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy nebo kombinací onkogenních typů HPV je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

Tabulka 6: Účinnost vakcíny u onkogenních typů HPV, které nejsou obsažené ve vakcíně

ATP ⁽¹⁾						
HPV type	6 měsíční perzistentní infekce			CIN2/3 or AIS		
	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnost (96.1% CI)
	n	n		n	n	
Typy související s HPV-16 (A9 druhy)						
HPV-31	45	199	77.5% (68.3;84.4)	2	25	92.0% (66.0;99.2)
HPV-33	55	100	45.1% (21.7;61.9)	12	25	51.9% (<0;78.9)
HPV-35	55	43	-28.4% (<0;17.2)	1	6	83.3% (<0;99.7)
HPV-52	293	315	7.4% (<0;22.0)	12	14	14.3% (<0;65.4)
HPV-58	111	101	-10.3% (<0;17.7)	6	17	64.5% (1.5;89.2)
Typy související s HPV-18 (A7 druhy)						
HPV-39	147	149	1.0% (<0;22.7)	3	10	69.8% (<0;95.2)

HPV-45	19	79	76.1% (59.1;86.7)	0	4	100% (<0;100)
HPV-59	56	59	4.8% (<0;36.4)	1	4	74.9% (<0;99.6)
HPV-68	138	134	-3.1% (<0;20.3)	5	11	54.4% (<0;88.4)
Další typy						
HPV-51	304	354	14.5% (<0;27.4)	10	27	62.9% (18.0;84.7)
HPV-56	182	174	-5.0% (<0;16.1)	4	10	59.9% (<0;91.5)
HPV-66	168	178	5.7% (<0;24.9)	4	10	60.0% (<0;91.6)
n= počet případů (¹) ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ						
Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0 , tj dolní hranice je CI < 0, účinnost není považována za statistický významnou.						

Imunogenicitá

Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

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

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

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

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

Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007), byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 101 měsíců. 87 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M95-M101] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 7,9 let. 100 % (95 % CI: 95,8; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M95-M101]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10-krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci. Ve studii 008 byla imunogenicitá až do měsíce 36. podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen

starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hladiny protilátek v rozsahu řádu nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním očkovacím schématu (to je po třech dávkách).

Překlenutí účinku Cervarixu od mladých dospělých žen k dospívajícím

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Syringe barrel

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

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

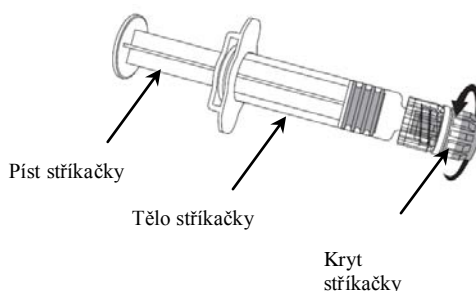
Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

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

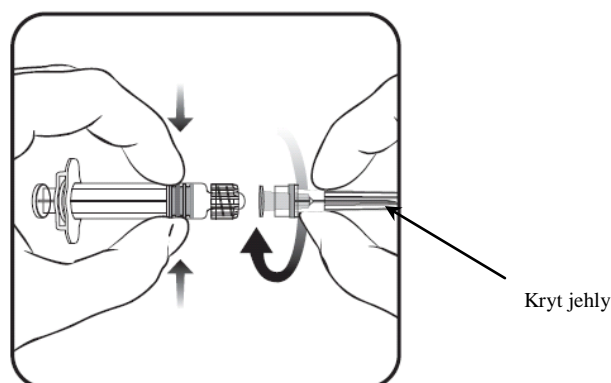
Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.



2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne.



3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly, což může jít někdy poněkud ztuhá.

4. Aplikujte vakcínu.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 20.zář 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

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