

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cervarix[®], 20 mikrograma/0,5mL + 20 mikrograma/0,5mL, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vakcina protiv humanog papiloma virusa (tipovi 16 i 18) (rekombinantna, adjuvantna, adsorbovana)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 mL) sadrži:

L1 protein ^{2,3,4} humanog papilomavirusa ¹ tip 16	20 mikrograma
L1 protein ^{2,3,4} humanog papilomavirusa ¹ tip 18	20 mikrograma

¹Humani papilomavirus = HPV

²adjuviran uz pomoć adjuvantnog sistema AS04 koji sadrži:

3- <i>O</i> -dezacil-4' monofosforil lipid A (MPL) ³	50 mikrograma
---	---------------

³ adsorbovan na aluminijum hidroksid, hidrirani (Al(OH) ₃)	ukupno 0,5 miligrama ukupnog Al ³⁺
---	--

⁴L1 protein u obliku neinfektivnih, virusu sličnih čestica (VLP) proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom uz pomoć bakulovirusnog sistema ekspresije koji koristi ćelije Hi-5 Rix4446 dobijene iz *Trichoplusia ni*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bezbojan supernatant iznad belog taloga, nakon mućkanja dobija se homogena suspenzija bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cervarix je vakcina koja se može primeniti, počevši od 9. godine života, za prevenciju prekanceroznih anogenitalnih lezija (cervikalnih, vulvarnih, vaginalnih i analnih), kao i karcinoma grlića materice i anusa, uzročno povezanih sa određenim tipovima onkogenih humanih papilomavirusa (HPV), videti odeljke 4.4 i 5.1 za podatke koji podržavaju navedenu indikaciju.

Upotreba vakcine Cervarix treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Raspored vakcinacije zavisi od uzrasta primalaca.

Starost u vreme primene prve injekcije	Imunizacija i raspored
Od 9 do navršenih 14 godina*	2 doze, svaka od po 0,5mL. Druga doza se primenjuje 5 do 13 meseci nakon primene prve doze
Od 15. godine pa naviše	3 doze, svaka od po 0,5mL, po šemi: 0, 1, 6 meseci**

* Ako se u bilo kom uzrastu druga doza primeni u razmaku manjem od 5 meseci od prve doze, uvek treba primeniti treću dozu.

** Ako je potrebna fleksibilnost u rasporedu vakcinacije, druga doza se može primeniti 1 do 2,5 meseca nakon primene prve doze, a treća doza se može primeniti 5 do 12 meseci nakon primene prve doze.

Nije utvrđena potreba za buster dozom (videti odeljak 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu vakcine Cervarix kompletiraju vakcinaciju vakcinom Cervarix (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija (deca uzrasta < 9 godina)

Primena vakcine Cervarix se ne preporučuje kod dece mlađe od 9 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i imunogenosti u navedenoj starosnoj grupi.

Način primene

Vakcina Cervarix se primenjuje kao intramuskularna injekcija, u deltoidni region (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Vakcina Cervarix se ni pod kojim uslovima ne sme primeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema dostupnih podataka o supkutanoj primeni vakcine Cervarix (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se vakcina Cervarix primeni u isto vreme kada i injekcija neke druge vakcine, te vakcine uvek treba primeniti na različitim injekcionim mestima (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Primenu vakcine Cervarix treba odložiti kod osoba sa akutnim, teškim febrilnim stanjima. Prisustvo manje infekcije, kao što je prehlada, ne predstavlja kontraindikaciju za imunizaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod ostalih vakcina, odgovarajuća medicinska terapija i supervizija uvek treba da budu na raspolaganju za slučaj retke anafilaktičke reakcije koja se može javiti nakon primene vakcine.

Sinkopa (nesvestica) se može javiti nakon, ili čak i pre primene vakcine, posebno kod adolescenata kao psihogena reakcija na iglu vakcine. Navedeno može biti praćeno neurološkim znacima kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko-klonični pokreti tokom oporavka. Veoma je važno da okruženje bude bezbedno, kako bi se izbegle povrede u slučaju pojave nesvestice.

Primenu vakcine Cervarix treba odložiti kod osoba sa akutnim, teškim febrilnim stanjima. Međutim, prisustvo manje infekcije, kao što je prehlada, ne predstavlja kontraindikaciju za imunizaciju.

Vakcina se ni pod kojim okolnostima ne sme primeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primeni vakcine Cervarix.

Kao i ostale vakcine koje se primenjuju intramuskularno, vakcinu Cervarix treba primeniti uz oprez kod osoba sa trombocitopenijom ili bilo kojim oboljenjem poremećaja koagulacije, jer se kod navedenih osoba može javiti krvarenje nakon intramuskularne primene.

Kao i kod bilo koje druge vakcine, može se desiti da se zaštitni imunski odgovor neće razviti kod svih vakcinisanih osoba.

Vakcina Cervarix će pružiti zaštitu samo od oboljenja izazvanih HPV tipovima 16 i 18 i u određenoj meri, od oboljenja izazvanih određenim drugim onkogenim povezanim HPV tipovima (videti odeljak 5.1). Zato, treba nastaviti sa primenom odgovarajućih mera zaštite protiv seksualno prenosivih bolesti.

Vakcina je namenjena isključivo za profilaktičku primenu i nema efekta na aktivnu HPV infekciju ili klinički potvrđenu bolest. Nije dokazano da vakcina ima terapijski efekat. Zato, vakcina Cervarix nije indikovana za lečenje karcinoma grlića materice ili cervikalne intraepitalne neoplazije (CIN). Vakcina Cervarix ne sprečava progresiju lezija uzročno povezanih sa HPV-om ili postojeće HPV infekcije uzrokovane tipovima virusa prisutnim u vakcini ili tipovima virusa koji nisu prisutni u vakcini (videti odeljak 5.1 „Efikasnost kod žena sa potvrđenom HPV-16 ili HPV-18 infekcijom prilikom uključivanja u studiju“).

Vakcinacija ne predstavlja zamenu za rutinski skrining grlića materice. Kako nijedna vakcina nije 100% efikasna i vakcina Cervarix neće obezbediti zaštitu od svih HPV tipova ili od postojeće HPV infekcije, rutinski skrining grlića materice i dalje ostaje od ključne važnosti i treba da se odvija prema lokalnim preporukama.

Trajanje zaštite nije u potpunosti utvrđeno. Vreme i potreba za buster dozom/dozama nisu utvrđeni.

Osim za osobe sa asimptomatskom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) za koje su dostupni ograničeni podaci o imunogenosti (videti odeljak 5.1), ne postoje podaci o upotrebi vakcine Cervarix kod osoba sa poremećajem imunskog odgovora, kao što su pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju. Kao i u slučaju sa drugim vakcinama, kod ovih osoba može doći do izostanka odgovarajućeg imunskog odgovora.

Ne postoje podaci o bezbednosti, imunogenosti ili efikasnosti koji bi potkrepili mogućnost zamene vakcine Cervarix drugim vakcinama protiv HPV.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Osobe koje su primile imunoglobuline ili produkte krvi unutar 3 meseca pre prve doze vakcine, bile su isključene iz svih kliničkih studija.

Upotreba sa drugim vakcinama

Vakcina Cervarix može biti primenjena istovremeno sa kombinovanom buster vakcinom koja sadži difteriju (d), tetanus (T) i pertusis (acelularni) (pa), sa ili bez inaktivisanog poliomielitisa (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcine), bez klinički značajnog narušavanja odgovora antitela na bilo koju komponentu bilo koje vakcine. Sekvencijalna primena kombinovane dTpa-IPV mesec dana nakon koje sledi primena vakcine Cervarix može izazvati niži anti HPV-16 i anti HPV-18 GMT u poređenju sa primenom same vakcine Cervarix. Klinički značaj navedenog zapažanja nije poznat.

Vakcina Cervarix se može primeniti istovremeno sa kombinovanom hepatitis A (inaktivisanom) i hepatitis B (rDNA) vakcinom (Twinrix) ili sa hepatitis B (rDNA) vakcinom (Engerix B).

Istovremena primena vakcine Cervarix i vakcine Twinrix nije pokazala klinički značajno narušavanje odgovora antitela na HPV i hepatitis A antigene. Geometrijska sredina anti HBs koncentracije antitela bila je značajno niža prilikom istovremene primene, ali klinički značaj navedenog zapažanja nije poznat, jer je procenat seroprotekcije ostao nepromenjen. Procenat osoba kod kojih je postignut anti-HBs ≥ 10 mIU/mL bio je 98,3% kod istovremene primene vakcina i 100% kada je vakcina Twinrix data sama. Slični rezultati zabeleženi su prilikom istovremene primene vakcine Cervarix i vakcine Engerix B i tada je kod 97,9% osoba postignut anti-HBs ≥ 10 mIU/mL, u poređenju sa 100% kada je vakcina Engerix B data sama.

Ukoliko se vakcina Cervarix primenjuje istovremeno sa ostalim vakcinama koje se primenjuju injekcionim putem, vakcine uvek treba primeniti na različitim injekcionim mestima.

Upotreba sa hormonskim kontraceptivima

U kliničkim studijama, približno 60% žena koje su primile vakcinu Cervarix je koristilo hormonske kontraceptive. Ne postoje dokazi o uticaju primene hormonskih kontraceptiva na efikasnost vakcine Cervarix.

Upotreba sa sistemskim imunosupresivnim lekovima

Videti odeljak 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Specifične studije vakcinacije nisu sprovedene na trudnicama. Podaci o trudnicama prikupljeni iz registra trudnoće, epidemioloških studija i nenamerne izloženosti tokom kliničkih ispitivanja, su nedovoljni da bi se

moglo zaključiti da li vakcinacija vakcinom Cervarix utiče ili ne na rizik od neželjenih ishoda trudnoće, uključujući spontani pobačaj.

Ipak, tokom programa kliničkog razvoja vakcine, prijavljeno je ukupno 10476 trudnoća, uključujući 5387 kod žena koje su primile vakcinu Cervarix. Generalno, odnosi trudnih ispitanica i njihovih definisanih ishoda trudnoće (npr. normalno novorođenče, abnormalno novorođenče uključujući kongenitalne anomalije, prevremeni porođaj i spontani pobačaj) bili su istovetni između ispitivanih grupa.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu fertilitnosti, trudnoće, embrionalnog/fetalnog razvoja, porođaja i postporođajnog razvoja (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostrožnosti, preporučuje se izbegavanje primene vakcine Cervarix tokom trudnoće. Trudnicama ili ženama koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju savetuje se da odlože ili prekinu vakcinaciju do završetka trudnoće.

Dojenje

Uticaj primene vakcine Cervarix na odojčad majki koje su primile vakcinu nije ispitivan tokom kliničkih studija.

Vakcinu Cervarix treba koristiti tokom perioda dojenja samo ako potencijalna korist prevazilazi moguće rizike.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pojedini efekti pomenuti u odeljku 4.8. Neželjena dejstva mogu privremeno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Tokom kliničkih studija koje su uključivale devojčice i žene od 10 do 72 godine (od kojih je 79,2% bilo uzrasta od 10 do 25 godina u vreme uključivanja u studiju) vakcinu Cervarix su primile 16142 osobe ženskog pola, dok je 13811 osoba ženskog pola bilo u kontrolnoj grupi. Kod ispitanica je praćena pojava ozbiljnih neželjenih događaja tokom čitavog perioda trajanja studije. U unapred definisanoj podgrupi ispitanica (Cervarix = 8130 u poređenju sa kontrolnom grupom = 5786) praćena su neželjeni događaji tokom 30 dana nakon svake injekcije. U dva klinička ispitivanja, koja su uključivala osobe muškog pola uzrasta od 10 do 18 godina, 2617 osoba muškog pola je primilo vakcinu Cervarix i kod njih je aktivno praćena bezbednost.

Najčešća neželjena reakcija zabeležena nakon primene vakcine bila je bol na mestu primene, koja se javila nakon 78% svih doza. Većina ovih neželjenih reakcija bila je blagog do umerenog intenziteta i nije dugo trajala.

Tabelarna lista neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koja postoji mala verovatnoća da su povezana sa vakcinacijom, grupisane su prema učestalosti javljanja kao:

Učestalost javljanja zabeležena je kao:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	Povremeno	Infekcije gornjih partija respiratornog trakta
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Povremeno	Vrtoglavica
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje, dijareja i bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Svrab/pruritus, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Mijalgija
	Često	Artralgijska
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Reakcije na mestu injiciranja uključujući bol, crvenilo, otok; umor
	Često	Temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Povremeno	Druge reakcije na mestu primene kao što su induracija, lokalna parestezija
Postmarketinški podaci		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato*	Limfadenopatija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato *	Alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije), angioedem
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato *	Sinkopa ili vazovagalni odgovor na injekciju, ponekad udružen sa tonično-kloničkim pokretima (videti odeljak 4.4)

*S obzirom na to da su navedeni događaji spontano prijavljivani, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost

U kliničkim ispitivanjima je zabeležen sličan bezbednosni profil kod osoba sa prethodnom ili postojećom HPV infekcijom, u poređenju sa DNK negativnim osobama na onkogeni HPV ili seronegativnim za anti-HPV-16 i anti-HPV-18 antitela.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vakcina protiv humanog papiloma virusa (tipovi 16,18)

ATC šifra: J07BM02

Mehanizam dejstva

Vakcina Cervarix je adjuvantna, neinfektivna, rekombinantna vakcina pripremljena od visoko prečišćenih, virusu nalik čestica (VLP) glavnog kapsidnog L1 proteina onkogenog humanog papiloma virusa (HPV) tipova 16 i 18. VLP ne sadrži DNK virus i ne može inficirati ćelije, razmnožavati se ili izazvati bolest. Studije na životinjama su pokazale da je efikasnost L1 VLP u velikoj meri diktirana razvojem humoralnog imunskog odgovora.

Procenjuje se da su HPV-16 i HPV-18 odgovorni za približno 70% karcinoma grlića materice, 90% analnih karcinoma, 70% vulvarnih i vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena povezanih sa HPV i 78% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena povezanih sa HPV (AIN 2/3).

Ostali onkogeni tipovi HPV takođe mogu izazvati anogenitalne karcinome (približno 30%). HPV-45, -31 i -33 su 3 najčešća HPV tipa koje ne sadrži vakcina, a identifikovani u skvamoznom karcinomu grlića materice (12,1%) i adenokarcinomu (8,5%).

Termin „premaligne anogenitalne lezije“ u odeljku 4.1. odgovaraju cervikalnim intraepitelnim neoplazijama visokog stepena (CIN2/3), vulvarnim intraepitelnim neoplazijama visokog stepena (VIN2/3), vaginalnim intraepitelnim neoplazijama visokog stepena (VaIN2/3) i analnim intraepitelnim neoplazijama visokog stepena (AIN 2/3).

Klinička ispitivanja

Klinička efikasnost kod žena od 15 do 25 godina

Efikasnost vakcine Cervarix je procenjena tokom dva kontrolisana, dvostruko slepa, randomizovana klinička ispitivanja faze II i faze III kojima je bilo obuhvaćeno 19778 žena uzrasta od 15 do 25 godina.

U ispitivanje faze II (studija 001/007) uključene su samo žene:

- za koje je testom utvrđeno da su DNK negativne na onkogene HPV tipove 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68
- koje su bile seronegativne na HPV-16 i HPV-18

- koje su imale normalnu citologiju.

Primarni cilj efikasnosti bila je pojava slučajne infekcije virusom HPV-16 i/ili HPV-18. Kao dodatni cilj efikasnosti, određivan je broj 12-mesečnih, perzistentnih infekcija.

U ispitivanje faze III (studija 008) uključene su žene bez prethodnog skrininga na prisustvo HPV infekcije, odnosno bez obzira na početnu citologiju i HPV serološki i DNK status.

Primarni cilj efikasnosti u studiji bilo je određivanje broja CIN2+ lezija udruženih sa HPV-16 i/ili HPV-18 (HPV-16/18). Kao surogat markeri karcinoma grlića materice u kliničkim ispitivanjima korišćeni su slučajevi cervikalnih intraepitelnih neoplazija (CIN) 2. ili 3. stepena (CIN2/3) i neinvazivnog adenokarcinoma in situ (AIS).

Sekundarni cilj je uključivao 6-mesečne i 12-mesečne perzistentne infekcije.

Perzistentna infekcija u trajanju od najmanje 6 meseci se takođe pokazala kao relevantni surogat marker za karcinom grlića materice kod žena od 15 do 25 godina.

Profilaktička efikasnost protiv HPV-16/18 infekcije kod populacije koja prethodno nije bila inficirana onkogenim tipovima HPV

Kod žena (N=1113) vakcinisanih u studiji 001 ispitivana je efikasnost do 27. meseca. Podgrupa žena (N=776) vakcinisanih tokom studije 001 praćena je tokom studije 007 do 6,4 godina (približno 77 meseci) nakon prve doze (prosečno praćenje od 5,9 godina). Bilo je pet slučajeva 12-mesečne, perzistentne infekcije HPV-16/18 (4 HPV-16 i 1 HPV-18) u kontrolnoj grupi i jedan slučaj HPV-16 u grupi koja je primila vakcinu tokom studije 001. U studiji 007 efikasnost vakcine Cervarix protiv 12-mesečne, perzistentne infekcije HPV-16/18 bila je 100% (95%IP: 80,5; 100). Bilo je šesnaest slučajeva perzistentne HPV-16 infekcije i pet slučajeva perzistentne HPV-18 infekcije u kontrolnoj grupi.

U studiji HPV-023, ispitanice iz brazilske kohorte (N=437) studije 001/007 su prosečno praćene 8,9 godina (standardna devijacija 0,4 godine) nakon primene prve doze. Po završetku studije, nije bilo slučajeva infekcije ili histopatoloških promena koje su udružene sa HPV-16 ili HPV-18 u vakcinisanoj grupi u studiji HPV-023. U placebo grupi bilo je 4 slučaja 6-mesečne perzistentne infekcije i 1 slučaj 12-mesečne perzistentne infekcije. Navedena studija nije pokazala razliku između vakcinisane i placebo grupe u postizanju ovih ciljeva.

Profilaktička efikasnost protiv HPV-16/18 kod žena koje prethodno nisu bile inficirane sa HPV-16 i/ili HPV-18

U kliničkom ispitivanju HPV-008, primarne analize efikasnosti su sprovedene na kohorti koja je odgovarala zahtevima protokola- According to Protocol cohort (tzv. ATP kohorta). ATP kohorta je uključila žene koje su primile 3 doze vakcine, a koje su bile DNK negativne i seronegativne u nultom mesecu i DNK negativne u šestom mesecu na HPV tip uključen u analizu. Ova kohorta je uključila žene sa normalnom ili citologijom niskog stepena na početku i isključila samo žene sa citologijom visokog stepena (0,5% ukupne populacije). Brojanje ispitanica za ATP kohortu je počelo prvog dana nakon primljene treće doze vakcine.

Ukupno 74% žena uključenih u ispitivanje prethodno nije bilo inficirano ni sa HPV-16 ni sa HPV-18 (DNK negativne i seronegativne na početku kliničkog ispitivanja).

Izvedene su dve analize studije HPV-008: analiza uzrokovana događajem koja je izvedena kada je u ATP kohorti zabeleženo 36 CIN2+ slučaja povezanih sa HPV-16/18 i analiza na kraju studije.

Efikasnost vakcine u odnosu na primarni cilj ispitivanja CIN2+ prikazana je u Tabeli 1. U dodatnoj analizi, efikasnost vakcine Cervarix je procenjena protiv CIN3+ povezanih sa HPV-16/18.

Tabela 1: Efikasnost vakcine protiv lezija grlića materice visokog stepena udruženih sa HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 cilj	ATP kohorta ⁽¹⁾		
	Analiza na kraju studije ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolna grupa (N = 7305)	% efikasnosti (95% IP)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6; 99,1)

N = broj ispitanica uključenih u svaku grupu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze vakcine, koje su bile DNK negativne i seronegativne u nultom mesecu i DNK negativne u šestom mesecu na određeni tip HPV (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ uključujući 4 slučaja CIN2+ i 2 slučaja CIN3+ u kojima je identifikovan drugi onkogeni HPV tip u leziji, istovremeno sa HPV-16 ili HPV-18. Ovi slučajevi su isključeni iz analize određivanja HPV tipa (videti ispod tabele)
⁽³⁾ prosečna vrednost praćenja od 40 meseci nakon 3. doze

U analizi uzrokovanoj događajem efikasnost je bila 92,9% (96,1% IP: 79,9; 98,3) protiv CIN2+ i 80% (96,1%IP: 0,3; 98,1) protiv CIN3+. Dodatno, dokazana je statistički značajna efikasnost vakcine protiv CIN2+ povezanih sa HPV-16 i HPV-18 pojedinačno.

Dalja ispitivanja slučajeva sa multiplim HPV tipovima, kao dodatak tipovima otkrivenim u leziji, uzela su u obzir i HPV tipove detektovane lananom reakcijom polimeraze (PCR) u barem jednom od dva prethodna citološka uzorka, a u cilju razlikovanja HPV tipova koji su najverovatniji uzročnici same lezije. Ova post-hoc analiza isključila je slučajeve (u grupi vakcinisanih i kontrolnoj grupi) za koje nije smatrano da su uzročno povezani sa HPV-16 ili HPV-18 infekcijama zadobijenim tokom trajanja kliničkog ispitivanja.

Na osnovu ove post-hoc analize određivanja HPV tipa odgovornog za nastanak lezije, nađen je jedan CIN2+ slučaj u grupi vakcinisanih u odnosu na 92 slučaja u kontrolnoj grupi (efikasnost 98,9% (95% IP: 93,8;100)) i nula CIN3+ slučajeva u grupi vakcinisanih u odnosu na 22 slučaja u kontrolnoj grupi (efikasnost 100% (95% IP: 81,8;100)) u analizi na kraju studije.

U analizi uzrokovanoj događajem, efikasnost vakcine protiv CIN1 udruženih sa HPV 16/18 zabeležena u ATP kohorti bila je 94,1% (96,1% IP: 83,4; 98,5). Efikasnost vakcine protiv CIN1+ udruženih sa HPV 16/18 zabeležena u ATP kohorti bila je 91,7% (96,1% IP: 82,4; 96,7). U analizi na kraju studije, efikasnost vakcine protiv CIN1 udruženih sa HPV 16/18 zabeležena u ATP kohorti bila je 92,8% (95% IP: 87,1; 96,4).

U analizi na kraju studije, u ATP kohorti bila su dva slučaja VIN2+ ili VaIN2+ u grupi vakcinisanih i sedam slučajeva u kontrolnoj grupi, udružena sa HPV-16 ili HPV-18. Navedena studija nije imala dovoljnu snagu da bi pokazala razliku između vakcinisane i kontrolne grupe u postizanju ovih ciljeva.

Efikasnost vakcine protiv viroloških ciljeva (šestomesečna i dvanaestomesečna perzistentna infekcija) udruženih sa HPV-16/18 zabeleženih u ATP kohorti na kraju studije prikazana je u Tabeli 2.

Tabela 2: Efikasnost vakcine protiv viroloških ciljeva udruženih sa HPV-16/18 (ATP kohorta)

HPV-16/18 cilj	ATP kohorta ⁽¹⁾			
	Analiza na kraju studije ⁽²⁾			
	Cervarix (N=7338)	Kontrolna grupa (N=7305)	% efikasnosti (95% IP)	
	n/N	n/N		
6-mesečna perzistentna infekcija	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)	
12-mesečna perzistentna infekcija	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)	

N = broj ispitanica uključenih u svaku grupu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze vakcine, koje su bile DNK negativne i seronegativne u nultom mesecu i DNK negativne u šestom mesecu na odgovarajući tip HPV (HPV-16 ili HPV-18)
⁽²⁾ prosečna vrednost praćenja od 40 meseci nakon 3. doze

Rezultati efikasnosti analize uzrokovane događajem bili su 94,3% (96,1% IP:91,5;96,3) protiv 6-mesečne perzistentne infekcije i 91,4% (96,1% IP: 89,4; 95,4) protiv 12- mesečne perzistentne infekcije.

Efikasnost protiv HPV-16/18 kod žena sa dokazom postojanja HPV-16 ili HPV-18 infekcije na početku kliničkog ispitivanja

Nije bilo dokaza o prisustvu zaštite od oboljenja uzrokovanih HPV tipovima kod ispitanica koje su bile HPV DNK pozitivne na početku kliničkog ispitivanja. Međutim, ispitanice koje su pre vakcinacije već bile inficirane (HPV DNK pozitivne) jednim od HPV tipova sadržanim u vakcini, bile su zaštićene od kliničkog oboljenja uzrokovanog drugim HPV tipom sadržanog u vakcini.

Efikasnost protiv HPV tipova 16 i 18 kod žena sa ili bez prethodne infekcije ili oboljenja

Ukupna vakcinisana kohorta (TVC-*Total Vaccinated Cohort*) uključila je sve ispitanice koje su primile najmanje jednu dozu vakcine, bez obzira na njihov HPV DNK status, citologiju i serostatus na početku. Ova kohorta je uključila žene sa ili bez postojeće i/ili prethodne HPV infekcije. Računanje slučajeva za TVC je počelo prvog dana nakon prve doze.

Procene efikasnosti su bile niže u TVC, obzirom na to da je TVC kohorta uključila žene sa prethodno prisutnom infekcijom/lezijama, za koje se nije očekivalo da će vakcina Cervarix imati uticaj.

TVC može približno odgovarati opštoj populaciji žena od 15 do 25 godina.

Efikasnost vakcine protiv lezija grlića materice visokog stepena udruženih sa HPV-16/18 zabeleženih u TVC na kraju studije prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3: Efikasnost vakcine protiv lezija grlića materice visokog stepena udruženih sa HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 cilj	TVC ⁽¹⁾
	Analiza na kraju studije ⁽²⁾

	Cervarix (N = 8694)	Kontrolna grupa (N = 8708)	% efikasnosti (95% IP)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = broj ispitanica uključenih u svaku grupu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve vakcinisane ispitanice (koje su primile najmanje jednu dozu vakcine) bez obzira na HPV DNK status, citologiju i serostatus na početku. Ova kohorta uključuje žene sa prethodno prisutnom infekcijom/lezijama.
⁽²⁾ prosečna vrednost praćenja od 44 meseca nakon 1. doze

Efikasnost vakcine protiv viroloških ciljeva (6-mesečna i 12-mesečna perzistentna infekcija) udruženih sa HPV-16/18 praćenih u TVC na kraju studije prikazana je u Tabeli 4.

Tabela 4: Efikasnost vakcine protiv viroloških ciljeva udruženih sa HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 cilj	TVC⁽¹⁾		
	Analiza na kraju studije⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolna grupa	% efikasnosti (95% IP)
	n/N	n/N	
6-mesečna perzistentna infekcija	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12-mesečna perzistentna infekcija	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = broj ispitanica uključenih u svaku grupu
n = broj slučajeva
⁽¹⁾ TVC: uključuje sve vakcinisane ispitanice (koje su primile najmanje jednu dozu vakcine) bez obzira na HPV DNK status, citologiju i serostatus na početku.
⁽²⁾ prosečna vrednost praćenja od 44 meseca nakon 1. doze

Ukupan uticaj vakcine na težinu HPV oboljenja grlića materice

U kliničkom ispitivanju HPV-008, incidence lezija grlića materice visokog stepena su poredene između placebo i grupe vakcinisanih, bez obzira na HPV DNK tip prisutan u leziji. U TVC i TVC negativnoj kohorti ispitanica, efikasnost vakcine je pokazana protiv lezija grlića materice visokog stepena na kraju studije (Tabela 5).

TVC negativna kohorta je podgrupa TVC kohorte, koja uključuje žene sa normalnom citologijom i koje su na početku bile HPV DNK negativne na 14 onkogenih HPV tipova i seronegativne na HPV-16 i HPV-18.

Tabela 5: Efikasnost vakcine protiv lezija grlića materice visokog stepena bez obzira na tip HPV DNK prisutan u leziji

	Analiza na kraju studije ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrolna grupa		% efikasnosti (95% IP)
	N	Slučajevi	N	Slučajevi	
CIN2+					
TVC negativna ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC negativna ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = broj ispitanica uključenih u svaku grupu					
⁽¹⁾ TVC negativna uključuje sve vakcinisane ispitanice (koje su primile najmanje jednu dozu vakcine) koje su imale normalnu citologiju, na početku bile HPV DNK negativne na 14 onkogenih HPV tipova i seronegativne na HPV-16 i HPV-18					
⁽²⁾ TVC: uključuje sve vakcinisane ispitanice (koje su primile najmanje jednu dozu vakcine) bez obzira na HPV DNK status, citologiju i serostatus na početku					
⁽³⁾ prosečna vrednost praćenja od 44 meseca nakon 1. doze					

Vakcina Cervarix je smanjila krajnje terapijske procedure grlića materice (uključujući proceduru ekscizije elektrohirurškom omčicom [LEEP – Loop electrosurgical excision procedure], konizaciju hladnim nožem i laserske procedure) za 70,2% (95% IP:57,8; 79,3) u TVC negativnoj i za 33,2% (95% IP:20,8;43,7) u TVC kohorti na kraju studije.

Efikasnost unakrsne zaštite

Efikasnost unakrsne zaštite vakcine Cervarix na osnovu histopatoloških i viroloških ciljeva (perzistentna infekcija) je procenjivana u kliničkom ispitivanju HPV-008 za 12 onkogenih HPV tipova koji nisu sadržani u vakcini. Kliničko ispitivanje nije bilo usmereno na procenu efikasnosti protiv oboljenja izazvanog pojedinačnim HPV tipovima. Analize primarnog cilja su bile ometane multiplim ko-infekcijama u CIN2+ lezijama. Za razliku od histopatoloških ciljeva, virološki ciljevi su manje ometani multiplim infekcijama. HPV-31, 33 i 45 su pokazali doslednu unakrsnu zaštitu za 6-mesečnu perzistentnu infekciju i CIN2+ ciljeve u svim kohortama kliničkog ispitivanja.

Efikasnost vakcine protiv 6-mesečne perzistentne infekcije i CIN2+ udruženih sa individualnim onkogenim tipovima HPV koji nisu sadržani u vakcini, prikazani su u Tabeli 6 (ATP kohorta).

Tabela 6: Efikasnost vakcine protiv onkogenih tipova HPV koji nisu sadržani u vakcini

ATP ⁽¹⁾						
HPV tip	6-mesečna perzistentna infekcija			CIN2+		
	Cervarix	Kontrolna grupa	% efikasnosti (95% IP)	Cervarix	Kontrolna grupa	% efikasnosti (95% IP)
	n	n		n	n	
HPV-16 povezani tipovi (vrste A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)

HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 povezani tipovi (vrste A7)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Drugi tipovi						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
<p>n= broj slučajeva</p> <p>⁽¹⁾ ATP: uključuje žene koje su primile 3 doze vakcine, DNK negativne u nultom i šestom mesecu na odgovarajući tip HPV.</p> <p>Granice intervala pouzdanosti za efikasnost vakcine bile su uračunate. Kada je vrednost nula uključena, odnosno kada je donja granica IP <0, efikasnost nije smatrana statistički značajnom.</p> <p>Efikasnost protiv CIN3 je pokazana za HPV-31 i ne postoje podaci o zaštiti protiv AIS za bilo koji HPV tip.</p>						

Klinička efikasnost kod žena od 26 godina i starijih

Efikasnost vakcine Cervarix je procenjena u duplo slepom, randomizovanom kliničkom ispitivanju faze 3 (HPV-015) koje je uključilo ukupno 5778 žena, od 26 do 72 godine (mediana: 37.0 godina). Kliničko ispitivanje je sprovedeno u Severnoj Americi, Latinskoj Americi, Pacifičkoj Aziji i Evropi. Finalna analiza je napravljena po završetku ispitivanja, 7 godina nakon primene prve doze vakcine.

Primarni cilj je bio kombinacija virološkog i histopatološkog cilja: 6-mesečna perzistentna infekcija povezana sa HPV-16/18 i/ili CIN1+. Primarna analiza efikasnosti sprovedena je na ATP kohorti i TVC kohorti koja je uključivala podskup od 15% žena sa prethodnom HPV-infekcijom/bolešću (što se definisalo kao dva ili više uzastopnih abnormalnih nalaza cervikalnog brisa, abnormalni nalaz kolposkopije, ili biopsija ili lečenje grlića materice nakon abnormalnih nalaza cervikalnog brisa ili kolposkopije). Uključivanje navedene grupe u ispitivanje je omogućilo procenu efikasnosti profilaktičke terapije u populaciji za koju se smatra da odražava realne kliničke okolnosti, s obzirom na to da su odrasle žene generalno ciljna grupa za skrining cervikalnog kancera.

Efikasnost vakcine na završetku ispitivanja je sumirana u tabeli u nastavku.

Nema dokaza da li je prevencija perzistentnih infekcija koja je trajala najmanje 6 meseci relevantni surogat marker za prevenciju cervikalnog kancera kod žena od 26 godina i starijih.

Tabela 7: Efikasnost vakcine na završetku ispitivanja HPV-015

Krajnji cilj	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolna grupa	% efikasnosti (96,2% IP)	Cervarix	Kontrolna grupa	% efikasnosti (96,2% IP)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI i/ili CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI kod seropozitivnih ispitanica na početku ispitivanja	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Efikasnost unakrsne zaštite						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N = broj ispitanica u svakoj grupi n = broj ispitanica koje su prijavile najmanje jedan događaj u svakoj grupi 6M PI = 6-mesečna perzistentna infekcija IP = Interval pouzdanosti ASC-US = atipične ćelije neutvrđenog značaja (engl. <i>Atypical Cells of Undetermined Significance</i>) (abnormalan citološki nalaz)</p> <p>⁽¹⁾ 3 doze vakcine, DNK negativne i seronegativne u 0. mesecu i DNK negativne u 6. mesecu na odgovarajuće HPV tipove (HPV-16 i/ili HPV-18) ⁽²⁾ najmanje jedna doza vakcine, bez obzira na HPV DNK i serostatus u 0. mesecu. Uključuje 15%</p>						

ispitanica sa prethodnom istorijom HPV oboljenja/infekcije.

Efikasnost protiv \geq ASC-US (abnormalan citološki nalaz) povezanog sa onkogenim tipovima virusa koji nisu prisutni u vakcini iznosila je 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Efikasnost protiv CIN1+, nezavisno od tipa HPV-a utvrđenom u leziji, iznosila je 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nije bilo dokaza o zaštiti od bolesti prouzrokovane HPV-om kod ispitanica starijih od 25 godina koje su bile DNA pozitivne i/ili sa abnormalnim citološkim nalazom na početku ispitivanja.

Imunogenost

Imunski odgovor na vakcinu Cervarix nakon primarne vakcinacije

Za vakcine protiv humanog papiloma virusa nije utvrđen minimalni nivo antitela u vezi sa zaštitom protiv CIN 2. i 3. stepena ili protiv perzistentne infekcije HPV tipovima sadržanim u vakcini protiv kojih vakcina štiti.

Odgovor antitela na HPV-16 i HPV-18 meren je pomoću tip specifičnog direktnog ELISA testa (verzija 2, MedImmune methodology, modifikovana od strane GSK) za koji je pokazano da odgovara testu neutralizacije zasnovanom na pseudovirusima (PBNA – pseudovirion-based neutralisation assay).

Imunogenost izazvana trima dozama vakcine Cervarix ispitivana je kod 5465 ispitanica uzrasta od 9 do 55 godina i kod preko 800 ispitanika muškog pola uzrasta od 10 do 18 godina.

U kliničkim studijama, kod više od 99% inicijalno seronegativnih ispitanica iz kliničkih ispitivanja došlo je do serokonverzije na oba HPV tipa, tip 16 i tip 18, mesec dana nakon treće doze. Vakcinom indukovani geometrijski srednji titri (GMT) IgG bili su znatno viši u odnosu na titre zabeležene kod žena koje su prethodno inficirane, a kod kojih je došlo do remisije HPV infekcije (prirodna infekcija). Kod inicijalno seropozitivnih i seronegativnih ispitanica zabeleženi su slični titri nakon vakcinacije.

Perzistentnost imunskog odgovora na vakcinu Cervarix

Tokom studije 001/007, u koju su bile uključene žene koje su u vreme vakcinacije imale od 15 do 25 godina, vršena je procena imunskog odgovora na HPV-16 i HPV-18 do 76 meseci nakon prve doze. U studiji 023 (podgrupa ispitanica iz studije 001/007) nastavljena je procena imunskog odgovora do 113 meseci. Kod 92 ispitanice iz grupe vakcinisanih, podaci o imunogenosti bili su u [M107-M113] intervalu nakon primene prve doze vakcine sa medijanom praćenja od 8,9 godina. Od navedenih osoba, 100% (95% IP: 96,1; 100) ostalo je seropozitivno na HPV-16 i HPV-18 nakon ELISA testa.

Vakcinom indukovani geometrijski srednji titri (GMT) IgG za HPV-16 i HPV-18 dostigli su vršnu vrednost 7. meseca, koja je zatim opadala da bi dostigla plato od 18. meseca pa do kraja intervala [M107-M113] sa ELISA GMT za HPV-16 i HPV-18 i dalje najmanje 10 puta većim od ELISA GMT uočenih kod ranije inficiranih žena, čiji je imunski sistem očistio HPV infekciju.

U studiji 008 imunogenost do 48 meseci bila je slična odgovoru uočenom u studiji 001.

Sličan kinetički profil je zapažen sa neutrališućim antitelima.

U drugom kliničkom ispitivanju (studija 014) sprovedenom kod žena od 15 do 55 godina, sve ispitanice su izvršile serokonverziju na oba HPV tipa, 16 i 18, nakon treće doze (u 7. mesecu). GMT su međutim, bili niži

kod žena starijih od 25 godina. 470 ispitanica (od 470 ispitanica 142 su bile od 15-25 godina, 172 od 26-45 godina i 156 od 46-55 godina) koje su učestvovala u studiji HPV-014 i koje su primile vakcinu u okviru trodoznog režima vakcinacije, praćene su do 10 godina u ekstenzivnom ispitivanju HPV-060. Deset godina nakon primene prve doze vakcine, 100% ispitanica u grupi 15-25 godina, 99,2% ispitanica u grupi 26-45 godina i 96,3% ispitanica u grupi 46-55 godina je i dalje bilo seropozitivno na HPV-16, dok je 99,2%, 93,7% i 83,8% bilo seropozitivno na HPV-18, respektivno. U svim grupama, geometrijski srednji titri su ostali najmanje 5 do 32 puta veći za HPV-16 i 3 do 14 puta veći za HPV-18 od onih postignutih kod žena koje su imale prirodnu infekciju sa oba antigena, koja se povukla.

Dokaz anamnestičkog odgovora (imunske memorije)

U studiji 024 (podgrupa ispitanica iz studije 001/007) test doza vakcine Cervarix je primenjena kod 65 ispitanica sa prosečnim intervalom od 6,8 godina nakon primene prve doze vakcine. Anamnestički imunski odgovor na HPV-16 i HPV-18 (ELISA test) je zapažen jednu nedelju i jedan mesec nakon ispitivane doze. Jedan mesec nakon primene test doze, vrednost GMT je bila viša u odnosu na vrednosti GMT uočene mesec dana nakon primarne 3-dozne vakcinacije.

Povezivanje efikasnosti vakcine Cervarix kod mladih odraslih žena sa adolescentkinjama

U zbirnoj analizi (HPV-029, -30 i -48), 99,7% i 100% devojčica uzrasta 9 godina izvršilo je serokonverziju na oba tipa HPV 16 i 18, redom, nakon primene treće doze (u 7. mesecu) sa GMT najmanje 1,4 i 2,4 puta većim u poređenju sa devojčicama uzrasta 10-14 godina i devojčkama od 15-25 godina, redom.

U dve kliničke studije (HPV-012 i -013) sprovedene kod devojčica uzrasta od 10 do 14 godina, sve ispitanice izvršile su serokonverziju na oba tipa HPV, 16 i 18 nakon treće doze (u 7. mesecu) uz GMT najmanje 2 puta veće nego kod žena od 15 do 25 godina.

U kliničkim ispitivanjima (HPV-070 i HPV-048) sprovedenim na devojčicama uzrasta od 9 do 14 godina koje su primale vakcinu Cervarix po dvodoznom rasporedu (0, 6 meseci ili 0, 12 meseci) i mladim ženama od 15 do 25 godina koje su primale vakcinu Cervarix po standardnom rasporedu 0,1, 6 meseci, sve ispitanice su serokonvertovane na oba HPV tipa, 16 i 18, mesec dana posle druge doze. Imunski odgovor posle druge doze kod devojčica uzrasta od 9 do 14 godina nije bio inferioran u odnosu na imunski odgovor posle 3. doze kod mladih žena od 15 do 25 godina.

Na osnovu podataka o imunogenosti, efikasnost vakcine Cervarix je potvrđena kod devojčica uzrasta od 9 do 14 godina.

Trajanje imunskog odgovora kod žena od 26 godina i starijih

U fazi III kliničkog ispitivanja (HPV-015) kod žena od 26 godina i starijih, kod svih ispitanica je došlo do serokonverzije mesec dana nakon treće doze. U 84. mesecu tj. 78 meseci po kompletiranju šeme vakcinacije, 99,3% i 95,9% inicijalno seronegativnih žena ostalo je seropozitivno na anti HPV-16 i anti HPV-18 antitela, respektivno. Sve inicijalno seropozitivne žene ostale su seropozitivne na oba anti HPV-16 i anti HPV-18 antitela. Vršna vrednost titra antitela postignuta je u 7. mesecu, da bi zatim postepeno opadala do 18. meseca i nakon toga se stabilizovama i postigla plato do 84. meseca.

Imunogenost kod osoba muškog pola uzrasta od 10 do 18 godina

Imunogenost kod osoba muškog pola je procenjena u 2 klinička ispitivanja HPV-011 (N=173) i HPC-040 (N=556). Podaci pokazuju uporedivu imunogenost kod muškaraca i žena. U kliničkom ispitivanju HPV-011, kod svih ispitanika je došlo do serokonverzije na HPV-16 i na HPV-18, i srednji titri GMT nisu bili non-inferiorni u odnosu na one posmatrane kod žena od 15 do 25 godina u kliničkom ispitivanju HPV-012.

Posredno zaključivanje (engl. bridging) o kliničkoj efikasnosti protiv analnih lezija i karcinoma

Nisu sprovedena klinička ispitivanja efikasnosti protiv analnih premalignih lezija sa vakcinom Cervarix. Međutim, klinička ispitivanja sprovedena kod devojčica uzrasta od 9 do 14 godina (kliničko ispitivanje HPV-071) i kod žena od 18 do 45 godina (kliničko ispitivanje HPV-010) su konzistentno pokazivala jači imunski odgovor sa vakcinom Cervarix nego sa vakcinom komparatorom za koju su podaci o efikasnosti ubedljivi i imaju pokazanu zaštitu protiv premalignih analnih lezija.

Imunogenost kod žena inficiranih HIV-om

U studiji HPV-020, koja je sprovedena u Južnoj Africi, 22 nezaražene ispitanice i 42 ispitanice zaražene HIV-om (WHO klinička faza 1; ATP kohorta za imunogenost) primile su vakcinu Cervarix. Sve ispitanice bile su seropozitivne i na HPV-16 i na HPV-18 nakon ELISA testa, jedan mesec nakon primene treće doze (u 7. mesecu), a seropozitivnost na HPV-16 i HPV-18 je zadržana sve do 12. meseca. Činilo se da su GMT bili niži u grupi ispitanica inficiranih HIV-om (bez preklapanja 95% intervala pouzdanosti). Klinički značaj navedenog zapažanja nije poznat. Funkcionalna antitela nisu određivana. Ne postoje informacije o zaštiti od perzistentnih infekcija ili prekanceroznih lezija među ženama inficiranih HIV-om.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

5.3. Predklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci ne ukazuju na opasnost po ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosti, toksičnosti akutne i ponovljene doze, lokalne podnošljivosti, fertilitnosti, embriofetalne i postnatalne toksičnosti (do kraja perioda dojenja).

Serološki podaci ukazuju na prenos HPV-16 i HPV-18 antitela preko mleka u periodu dojenja kod pacova. Međutim, nije poznato da li se vakcinom indukovana antitela izlučuju u majčino mleko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid (NaCl)

Natrijum dihidrogenfosfat, dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$)

Voda za injekcije

Za adjuvanse, videti odeljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

U nedostatku studija kompatibilnosti, vakcina Cervarix se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Vakcinu Cervarix treba primeniti što je pre moguće nakon što se izvadi iz frižidera.

Podaci o stabilnosti pokazuju da se vakcina može čuvati van frižidera do 3 dana na temperaturi između 8°C i 25°C, i do 1 dana na temperaturi između 25°C i 37°C. Ukoliko nije primenjena u navedenom periodu, vakcinu Cervarix treba odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Vakcinu čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje vakcine je napunjen injekcioni špric (staklo tip I) sa 0,5 mL suspenzije sa klipom (butil guma).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi napunjen injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (butil guma), jedna igla i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Beli talog sa bistrim, bezbojnim supernatantom se može uočiti tokom čuvanja vakcine u napunjenom injekcionom špricu. Ovo ne predstavlja znak kvarenja vakcine.

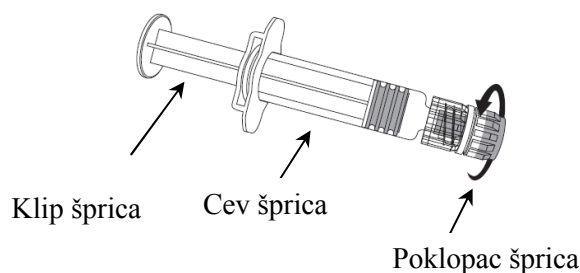
Sadržaj napunjenog injekcionog šprica i bočice treba ispitati vizuelno kako pre, tako i nakon što se promućka na prisustvo stranih čestica i/ili neuobičajene fizičke pojave, a pre primene vakcine. Ukoliko se bilo šta od ovoga uoči, vakcinu treba odbaciti.

Vakcinu treba dobro promućkati pre upotrebe.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za primenu vakcine u napunjenom injekcionom špricu:

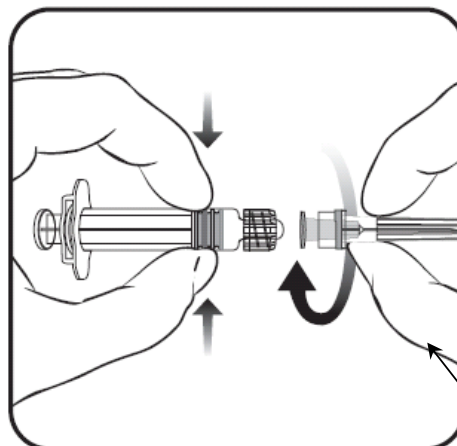
1. U jednoj ruci držati cev šprica (izbegavati hvatanje klipa šprica), odvrnuti poklopac šprica u pravcu suprotnom kazaljke na satu



2. Kako biste stavili iglu na špric, okrenuti iglu u pravcu kazaljke na satu dok ne bude pričvršćena za špric

3. Uklonite zaštitu igle, koja ponekad može biti čvršće pričvršćena

4. Primenite vakcinu



Zaštita igle

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00133-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.04.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.02.2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.