BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cervarix injektionsvæske, suspension.
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Humant papillomvirus[1] type 16 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] type 18 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram

[1]Humant papillomvirus = HPV

[2]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

[4]L1 protein i form af ikke-smitsom viruslignende partikel (VLP) produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med brug af et Baculovirus-system, som anvender Hi-5-Rix4446-celler fra *Trichoplusia ni*.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Uklar, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cervarix er en vaccine til brug hos personer på 9 år og derover til forebyggelse af præmaligne anogenitale celleforandringer (cervikale, vulvale, vaginale og anale) og cervix- og analcancer, der er kausalt relateret til visse onkogene typer af humant papillomvirus (HPV). Se pkt. 4.4 og 5.1 for vigtige oplysninger om de data, der underbygger indikationen.

Administration af Cervarix skal være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vaccinationsprogrammet afhænger af personens alder.

Alder ved første injektion	Immunisering og program
Fra 9 år til og med 14 år*	To doser på hver 0,5 ml. Den anden dosis gives mellem 5 og 13 måneder efter første dosis
Fra 15 år og derover	Tre doser på hver 0,5 ml - ved måned 0, 1 og 6**

*Hvis den anden dosis administreres før den 5. måned efter første dosis, skal der altid gives en tredje dosis.
**Hvis der er behov for et fleksibelt vaccinationsprogram, kan den anden dosis administreres mellem 1 og 2½ måned efter første dosis og den tredje dosis mellem 5 og 12 måneder efter første dosis.

Behovet for en boosterdosis er endnu ikke fastlagt (se pkt. 5.1).

Det anbefales, at personer, som har fået Cervarix som første dosis, gennemfører hele vaccinationsprogrammet med Cervarix (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (børn < 9 år)

Cervarix bør ikke bruges til børn under 9 år på grund af manglende data om sikkerhed og immunogenicitet i denne aldersgruppe.

Administration

Cervarix skal injiceres intramuskulært i regio deltoidea (se også pkt. 4.4 og 4.5).

Cervarix må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Cervarix (se pkt. 4.4).

Hvis Cervarix skal gives samtidig med andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid administreres på forskellige injektionssteder (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for alle andre injicerbare vacciner, skal relevant medicinsk behandling og overvågning være umiddelbart tilgængelig for det tilfælde, at der opstår en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination af især unge mennesker, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn fx kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske bevægelser af ekstremiteter under opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader efter besvimelse.

Vaccination med Cervarix bør udskydes hos personer, der har en svær akut febril sygdom. En lettere infektion, f.eks. forkølelse, er imidlertid ikke kontraindikation for vaccination.

Vaccinen må under ingen omstændigheder gives intravaskulært eller intradermalt.
Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Cervarix.

Som for andre vacciner, der administreres intramuskulært, skal Cervarix gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, da der kan forekomme blødning efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Som for andre vacciner fremkaldes et beskyttende immunrespons ikke nødvendigvis hos alle de vaccinerede personer.

Cervarix beskytter kun mod sygdom, som er forårsaget af HPV-type 16 og 18, samt til en vis grad mod sygdom forårsaget af visse relaterede onkogene HPV-typer (se pkt. 5.1). Nødvendige forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme skal derfor fortsat tages.

Vaccinen er kun til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke påvist, at vaccinen har en terapeutisk effekt. Vaccinen er derfor ikke indiceret til behandling af cervixcancer eller cervikal intraepitelialneoplasi (CIN). Den er heller ikke beregnet til forebyggelse af progression af andre manifeste HPV-relaterede celleforandringer eller eksisterende HPV-infektioner forårsaget af enten HPV-typerne i vaccinen eller af andre ikke-vaccine-HPV-typer (se pkt. 5.1 "Effekt hos kvinder med evidens for HPV-16- eller HPV-18-infektion ved inkludering i studiet”).

Vaccination erstatter ikke regelmæssig cervikal screening. Da ingen vaccine er 100 % effektiv, og da Cervarix ikke giver beskyttelse mod alle HPV-typer eller mod eksisterende HPV-infektioner, er regelmæssig cervikal screening fortsat meget vigtig og skal følge de lokale anbefalinger.

Varigheden af beskyttelse er ikke endeligt fastsat. Tidspunkt og behov for boosterdosis er ikke fastlagt.

Bortset fra begrænsede immunogenicitetsdata fra asymptomatiske personer med humant immundefektvirus (hiv)-infektion (se pkt. 5.1) findes der ingen data vedrørende brugen af Cervarix til personer med svækket immunforsvar, såsom patienter i immunsuppresiv behandling. Som for andre vacciner vil et tilstrækkeligt immunrespons muligvis ikke blive fremkaldt hos disse personer.

Der findes ingen sikkerheds-, immunogenicitets- eller effektdata, der støtter udskiftning af Cervarix med andre HPV-vacciner i løbet af et vaccinationsprogram.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I samtlige kliniske undersøgelser blev personer, som havde modtaget immunoglubulin eller blodderivater i 3 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

<u>Anvendelse sammen med andre vacciner</u>

Cervarix kan administreres samtidig med en booster-kombinationsvaccine indeholdende difteri (d), tetanus (T) og acellulær pertussis (pa) samt med eller uden inaktiveret poliovaccine (IPV), (dTpa, dTpa-IPV-vaccine) uden interferens af klinisk relevans med antistofresponset mod nogen af nævnte vaccinekomponenter. Sekventiel administration af kombineret dTpa-IPV og efterfølgende administration af Cervarix 1 måned efter plejer at fremkalde lavere geometrisk middeltiter (GMT) for anti-HPV-16 og anti-HPV-18 i forhold til administration af Cervarix alene. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke.

Cervarix kan administreres samtidigt med en kombineret hepatitis A- (inaktiveret) og hepatitis B (rDNA)-vaccine (Twinrix) eller samtidigt med en hepatitis B (rDNA)-vaccine (Engerix-B).
Administration af Cervarix samtidigt med Twinrix har vist, at der ikke er nogen klinisk relevant interferens i antistofresponset mod HPV- og hepatitis A-antigen. Den geometriske middelantistofkoncentration af anti-HB var signifikant lavere efter samtidig administration, men den kliniske betydning af denne observation er ikke kendt, idet seroprotektionsraten forblev upåvirket. Procentdelen af de personer, som opnåede en anti-HB ≥ 10 mIE/ml, var 98,3 % efter samtidig vaccination og 100 % efter administration af Twinrix alene. Tilsvarende resultater blev set efter samtidig administration af Cervarix og Engerix-B, hvor 97,9 % af personerne opnåede en anti-HBs ≥ 10 mIE/ml sammenlignet med 100 % efter administration af Engerix-B alene.

Hvis Cervarix administreres samtidigt med andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid injiceres på forskellige injektionssteder.

Anvendelse sammen med hormonelle kontraceptionsmidler

I kliniske studier brugte ca. 60 % af kvinderne, som fik Cervarix, hormonel prævention. Der er ikke evidens for, at brug af hormonel prævention har nogen indflydelse på effekten af Cervarix.

Anvendelse sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler

Se punkt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført specifikke studier med vaccination af gravide kvinder. Data, som er indsamlet fra graviditetsregistre, epidemiologiske studier og kliniske studier med utilsigtet eksponering af gravide kvinder, er utilstrækkelige til at konkludere, hvorvidt vaccination med Cervarix påvirker risikoen for negativt graviditetsudfald, herunder spontan abort.
Under det kliniske udviklingsprogram er der imidlertid rapporteret 10.476 graviditeter, heriblandt 5.387 hos kvinder, der havde fået Cervarix. Samlet set var andelen af gravide, som oplevede specifikke hændelser (f.eks.: normalt spædbarn, abnormt spædbarn, herunder medfødte abnormiteter, for tidlig fødsel og spontan abort) sammenlignelig i de to behandlingsgrupper.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for fertilitet, graviditet, embryo/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undlade at vaccinere med Cervarix under graviditet. Det anbefales at udsætte vaccination af / afbryde vaccinationsprogrammet hos gravide kvinder eller kvinder, som forsøger at blive gravide, til graviditeten er afsluttet.

Amning

Virkningen på børn, der bliver ammet af mødre, som har fået Cervarix, er ikke vurderet i kliniske studier.

Cervarix bør kun gives i ammeperioden, når mulige fordele opvejer mulige risici.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier, hvorvidt Cervarix påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog kan nogle af de bivirkninger, der nævnes i pkt. 4.8 ”Bivirkninger”, muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med piger og kvinder i alderen 10 til 72 år, (hvor 79,2 % var i alderen 10 til 25 år ved inklusion), blev Cervarix administreret til 16.142 piger og kvinder, mens 13.811 fik kontrolvaccine. Disse personer blev overvåget for alvorlige bivirkninger i hele studieperioden. I en forud defineret undergruppe af personer (Cervarix = 8.130 sammenlignet med kontrol = 5.786) blev alle bivirkninger overvåget i 30 dage efter hver injektion. I to kliniske studier med drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år blev Cervarix administreret til 2.617 mandlige personer, som blev fulgt med aktiv overvågning af sikkerheden.

Den hyppigste bivirkning efter administration af vaccine var smerter på injektionsstedet, som blev set efter 78 % af alle doser. Hovedparten af disse reaktioner var lette til moderate i sværhedsgrad og forsvandt efter kort tid.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, som ansås for at have en mulig sammenhæng med vaccinationen, er kategoriseret ud fra hyppighed.

Hyppigheden er rapporteret som:
Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Systemorganklasser	**Hyppighed**	**Bivirkninger**
Kliniske studier		
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Infektion i øvre luftveje
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Gastrointestinale symptomer, herunder kvalme, opkastning, diarré og abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Kløe, udslæt, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi
	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet, herunder smerte, rødme og hævelse, træthed
	Almindelig	Feber (≥ 38 °C)
	Ikke almindelig	Andre reaktioner på injektionsstedet såsom induration, lokal paræstesi
Erfaring efter markedsføring		
Blod og lymfesystem	Ikke kendt*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ikke kendt*	Allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner), angioødem
Nervesystemet	Ikke kendt*	Synkope eller vasovagalt respons på injektionen, til tider ledsaget af tonisk-kloniske bevægelser (se pkt. 4.4)

* Det er ikke muligt at beregne en pålidelig frekvens for disse bivirkninger, da de blev indberettet spontant.

I kliniske studier er en sammenlignelig sikkerhedsprofil set for personer, der tidligere har haft eller har en HPV-infektion, sammenlignet med personer, der var negative for onkogen HPV-DNA eller seronegative for HPV-16 og HPV-18 antistof.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vaccine, papillomvirusvaccine, J07BM02

Virkningsmekanisme

Cervarix er en adjuveret, ikke-infektiøs rekombinant vaccine fremstillet i en højtoprenset viruslignende partikel (VLP) af kapsidproteinet L1 fra de onkogene HPV-typer 16 og 18. Da VLP ikke indeholder viralt DNA, kan det ikke inficere celler, reproducere sig eller forårsage sygdom. Dyreforsøg har vist, at effekten af L1-VLP-vacciner i høj grad beror på udviklingen af et humoralt immunrespons.

HPV-16 og HPV-18 antages at være årsag til ca. 70 % af tilfældene af cervixcancer, 90 % af tilfældende af analcancer, 70 % af tilfældene af HPV-relaterede *high grade* intraepiteliale neoplasier i vulva og i vagina, og 78 % af tilfældene af HPV-relaterede *high-grade* anal (AIN 2/3) intraepiteliale neoplasier. Også andre onkogene HPV-typer kan forårsage anogenital cancer (ca. 30 %). HPV-45, -31 og -33 er de tre almindeligste, ikke-vaccine HPV-typer identificeret i forbindelse med planocellulær cervikal karcinom (12,1 %) og adenokarcinom (8,5 %).

Termen ”præmaligne ano-genitale celleforandringer”, som er anført i pkt. 4.1, refererer til *high-grade* cervikal intraepitelial neoplasi (CIN2/3), *high-grade* vulval intraepitelial neoplasi (VIN 2/3), *high-grade* vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3) og *high-grade* anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

Kliniske studier

Klinisk effekt hos kvinder i alderen 15 til 25 år

Virkningen af Cervarix blev undersøgt i 2 kontrollerede, dobbeltblinde, randomiserede kliniske fase II- og III-studier, som inkluderede i alt 19.778 kvinder i alderen fra 15 til 25 år.

Fase II-studiet (studie 001/007) inkluderede kun kvinder, som:
- var testet negative for onkogent HPV-DNA af typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68
- var seronegative for HPV-16 og HPV-18
- havde normal cytologi

Det primære endepunkt for effekt var forbigående infektion med HPV-16 og/eller HPV-18. 12-måneders persisterende infektion blev evalueret som et yderligere endepunkt for effekt.

Fase III-studiet (studie 008) inkluderede kvinder uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion, dvs. uden hensyntagen til cytologisk udgangspunkt, HPV-serologi og DNA-status.

Det primære endepunkt for effekt var CIN2+ associeret med HPV-16 og/eller HPV-18 (HPV-16/18). Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2 og 3 (CIN2/3) og cervikal adenokarcinom *in situ* (AIS) blev anvendt i de kliniske studier som en surrogatmarkør for cervixcancer. De sekundære endepunkter inkluderede 6- og 12-måneders persisterende infektion.

Persisterende infektion, som varer mindst 6 måneder, er også vist, at være en relevant surrogatmarkør for cervixcancer.

Forebyggende effekt mod HPV-16/18-infektion i en population, som var naive over for onkogene HPV-typer

I studie 001 blev kvinder (N = 1.113) vaccineret og effekten undersøgt i op til måned 27. En undergruppe af kvinder (N = 776) vaccineret i studie 001 blev fulgt i studie 007 i op til 6,4 år (ca. 77 måneder) efter første dosis (middel-opfølgningstid på 5,9 år). I studie 001 var der 5 tilfælde af 12-måneders persisterende HPV-16/18-infektion (4 HPV-16; 1 HPV-18) i kontrolgruppen og 1 tilfælde af HPV-16 i vaccinegruppen. I studie 007 var effekten af Cervarix mod 12-måneders persisterende HPV-16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5;100). Der var 16 tilfælde af persisterende HPV-16-infektioner og 5 tilfælde af persisterende HPV-18-infektioner, alle i kontrolgruppen.

I studie HPV-023 blev personer fra den brasilianske kohorte (N = 437) fra studie 001/007 fulgt i gennemsnitligt op til 8,9 år efter første dosis (standardafvigelse 0,4 år). Ved afslutningen af studie HPV-023 var der ingen tilfælde af infektion eller histopatologiske celleforandringer associeret med HPV-16 eller HPV-18 i vaccinegruppen. I placebogruppen var der fire tilfælde af 6-måneders-persisterende infektion og ét tilfælde af 12-måneders-persisterende infektion. Studiet var ikke designet til at demonstrere en forskel mellem vaccine- og placebogruppen for disse endepunkter.

Forebyggende effekt mod HPV-16/18 hos kvinder, som var naive over for HPV-16 og/eller HPV-18

I studiet HPV-008 blev de primære effektanalyser udført på kohorten anført i protokollen (ATP-kohorten: kvinder, som fik 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den HPV-type, der blev vurderet i analysen).
Denne kohorte inkluderede kvinder med normal eller *low-grade* cytologi ved baseline, og kun kvinder med *high-grade* cytologi (0,5 % af den totale population) blev ekskluderet. Registreringen af tilfælde i ATP-kohorten startede på dag 1 efter tredje vaccinedosis.

I alt var 74 % af de inkluderede kvinder naive over for både HPV-16 og HPV-18 (dvs. DNA-negative og seronegative ved inkludering i studiet).
To analyser af studiet HPV-008 er udført: En hændelsesudløst analyse, der blev udført én gang, da mindst 36 CIN2+ tilfælde associeret med HPV-16/18 var identificeret i ATP-kohorten, samt en analyse ved slutningen af studiet (*end-of-study* analyse).

Effekten af vaccinen mod det primære endepunkt CIN2+ ved slutningen af studiet er anført i tabel 1. I en supplerende analyse blev effekten af Cervarix mod HPV-16/18-relateret CIN3+ evalueret.

Tabel 1: Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer associeret med HPV-16/18 (ATP-kohorte)

HPV-16/18 endepunkt	**ATP -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[3]		
	Cervarix (N = 7.338)	**Kontrol (N = 7.305)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n[2]	**n**	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den relevante HPV-type (HPV-16 eller HPV-18)
(2) inklusive 4 tilfælde af CIN2+ og 2 tilfælde af CIN3+, hvor en anden onkogen HPV-type blev identificeret i celleforandringen samtidig med HPV-16 eller HPV-18. Disse tilfælde er ekskluderet i analysen for HPV-type-bestemmelse (se under tabel).
(3) middel-opfølgningstid på 40 måneder efter tredje vaccinedosis

Ved den hændelsesudløste analyse var effekten 92,9 % (96,1 % CI: 79,9; 98,3) mod CIN2+ og 80 % (96,1 % CI: 0,3; 98,1) mod CIN3+. Herudover blev vist, at vaccinens effekt mod CIN2+ associeret med hhv. HPV-16 og HPV-18 var statistisk signifikant.

Yderligere undersøgelse af infektioner med multiple HPV-typer vurderede HPV-typerne bestemt ved polymerasekædereaktion (PCR) i mindst en af de to forudgående cytologiske prøver samt de HPV-typer, som blev set i celleforandringen, for at identificere den eller de HPV-typer, som med størst sandsynlighed var ansvarlige for celleforandringen (HPV-typebestemmelse). Denne post-hoc-analyse ekskluderede de tilfælde, som ikke blev anset for at være kausalt forbundet med HPV-16- eller HPV-18-infektioner opstået i løbet af studiet (både i vaccinegruppen og i kontrolgruppen). På basis af post-hoc HPV-type-bestemmelsen sås der i analysen ved slutningen af studiet ét tilfælde af CIN2+ i vaccinegruppen *versus* 92 tilfælde i kontrolgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8; 100)) og ingen tilfælde af CIN3+ i vaccinegruppen *versus* 22 tilfælde i kontrolgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8; 100)).

I den hændelsesudløste analyse var effekten af vaccinen mod CIN1 associeret med HPV-16/18 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5) i ATP-kohorten. Effekten af vaccinen mod CIN1+ associeret med HPV-16/18 var 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7) i ATP-kohorten. I analysen ved afslutningen af studiet var effekten af vaccinen mod CIN1 associeret med HPV-16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1; 96,4) i ATP-kohorten.

I analysen ved afslutningen af studiet var der 2 tilfælde af VIN2+ eller VaIN2+ i vaccinegruppen og 7 tilfælde i kontrolgruppen i ATP-kohorten associeret med HPV-16 eller HPV-18. Studiet var ikke designet til at demonstrere en forskel mellem vaccine- og placebogruppen for disse endepunkter.

Effekten af vaccinen mod virologiske endepunkter (6- og 12-måneders persisterende infektion) associeret med HPV-16/18 set i ATP-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 2.

Tabel 2: Effekt af vaccinen mod virologiske endepunkter associeret med HPV-16/18 (ATP-kohorte)

HPV-16/18 endepunkt	**ATP -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix (N = 7.338)	**Kontrol (N = 7.305)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n/N	**n/N**	
6-måneders persisterende infektion	35/7.182	588/7.137	94,3 % (92,0; 96,1)
12-måneders persisterende infektion	26/7.082	354/7.038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den relevante HPV-type (HPV-16 eller HPV-18)
(2) middel-opfølgningstid på 40 måneder efter tredje vaccinedosis

Ved den hændelsesudløste analyse var effekten 94,3 % (96,1 % CI: 91,5; 96,3) mod 6-måneders persisterende infektion og 91,4 % (96,1 % CI: 89,4; 95,4) mod 12-måneders persisterende infektion.

Effekt mod HPV-16/18 hos kvinder med evidens for HPV-16- eller HPV-18-infektion ved inkludering i studiet.

Der var ingen evidens for beskyttelse mod sygdom forårsaget af de HPV-typer, som personerne var HPV-DNA-positive over for ved inkludering i studiet. Dog blev de personer, som allerede forud for vaccination havde en infektion (var HPV-DNA-positive) med en af vaccine-HPV-typerne, beskyttet mod klinisk sygdom forårsaget af den anden vaccine-HPV-type.

Effekt mod HPV-type 16 og 18 hos kvinder med eller uden eksisterende infektion eller sygdom.

Hele den vaccinerede kohorte (TVC – Total Vaccinated Cohort) inkluderede alle, som fik mindst en vaccinedosis uanset deres HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline. Denne kohorte inkluderede kvinder med eller uden eksisterende og/eller forudgående HPV-infektion. Registreringen af tilfælde i TVC-kohorten startede på dag 1 efter første vaccinedosis.
Den beregnede effekt er lavere i TVC-kohorten, da denne kohorte inkluderer kvinder med præ-eksisterende infektioner/celleforandringer, som ikke forventes at blive påvirket af Cervarix.
TVC-kohorten svarer skønsmæssigt til den generelle population af kvinder i aldersgruppen 15-25 år.

Effekten af vaccinen mod *high-grade* celleforandringer associeret med HPV-16/18 i TVC-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 3.

Tabel 3: Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer associeret med HPV-16/18 (TVC-kohorten)

HPV-16/18 endepunkt	**TVC -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix (N = 8.694)	**Kontrol (N = 8.708)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n	**n**	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline. Denne kohorte inkluderer kvinder med tidligere infektioner/celleforandringer.
(2) middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

Effekten af vaccinen mod virologiske endepunkter (6- og 12-måneders persisterende infektion) associeret med HPV-16/18 i TVC-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 4.

Tabel 4 Effekt af vaccinen mod virologiske endepunkter associated med HPV-16/18 (TVC-kohorten)

HPV-16/18 endepunkt	**TVC-kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**
	n/N	**n/N**	
6-måneders persisterende infektion	504/8.863	1.227/8.870	60,9 % (56,6; 64,8)
12-måneders persisterende infektion	335/8.648	767/8.671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline.
(2) middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

Samlet effekt af vaccinen på cervikal-HPV-sygdomsbelastning

Forekomsten af *high-grade* cervikale celleforandringer blev i studiet HPV-008 sammenlignet for placebo- og vaccinegruppen uafhængig af HPV-DNA-typen i celleforandringerne. Effekten af vaccinen mod *high-grade* celleforandringer blev vist i TVC-kohorten og i kohorten TVC-naive ved slutningen af studiet (tabel 5).
Kohorten TVC-naive er en undergruppe af TVC-kohorten og inkluderer kvinder med normal cytologi, som var HPV-DNA-negative over for 14 onkogene HPV-typer og seronegative over for HPV-16 og HPV-18 ved baseline.

Tabel 5. Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer uanset HPV-DNA-type i celleforandringerne

	***End-of-study* analyse**[3]				
	Cervarix		**Kontrol**		**% Effekt (95 % CI)**
	N	**Antal tilfælde**	**N**	**Antal tilfælde**	
CIN2+					
TVC-naiv kohorte [1]	5.466	61	5.452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC-kohorte [2]	8.694	287	8.708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naiv kohorte [1]	5.466	3	5.452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC-kohorte[2]	8.694	86	8.708	158	45,6 % (28,8; 58,7)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
[1] kohorte TVC-naive: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis), som havde normal cytologi, var HPV-DNA-negative over for 14 onkogene HPV-typer og seronegative over for HPV-16 og HPV-18 ved baseline.
[2] TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline.
[3] middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

I analysen ved slutningen af studiet reducerede Cervarix antallet af definitive cervikale behandlingsprocedurer (inkluderende Loop-Electro-Excision Procedure (LEEP), koldknivskonisering og laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8; 79,3) i kohorten TVC-naive og med 33,2 % (95 % CI: 20,8; 43,7) i TVC-kohorten.

Effekt af krydsbeskyttelse

Den krydsbeskyttende effekt af Cervarix mod histopatologiske og virologiske endepunkter (persisterende infektion) er vurderet i studiet HPV-008 for 12 onkogene ikke-vaccine HPV-typer. Studiet var ikke designet til at vurdere effekt mod sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer. Analysen af det primære endepunkt var påvirket af adskillige co-infektioner i CIN2+ celleforandringerne. I modsætning til histopatologiske endepunkter bliver virologiske endepunkter kun i mindre grad påvirket af co-infektioner.

HPV-31, 33 og 45 viste vedvarende krydsbeskyttelse mod 6-måneders persisterende infektion og CIN2+ i alle studiekohorter.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion og CIN2+ associeret med de enkelte onkogene ikke-vaccine-HPV-typer ved slutningen af studiet er anført i tabel 6 (ATP-kohorte).

Tabel 6: Effekt af vaccinen mod onkogene ikke-vaccine-HPV-typer

ATP-kohorte[1]						
HPV-type	**6-måneders persisterende infektion**			**CIN2+**		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**	**Cervarix**	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**
	n	**n**		**n**	**n**	
HPV-16 relaterede typer (A9 arter)						
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 relaterede typer (A7 arter)						
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)
Andre arter						
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)

n = antal tilfælde
[1] ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative ved måned 0 og ved måned 6 overfor den relevante HPV-type.

Grænserne for konfidensintervalet for vaccineeffekten er beregnet. Når værdien nul indgår, dvs. når den nedre grænse af CI er mindre end nul, anses effekten for ikke at være statistisk signifikant.
Effekten mod CIN3 er kun vist for HPV-31. Der er ikke evidens for beskyttelse mod AIS for nogen af HPV-typerne.

Klinisk effekt hos kvinder i alderen 26 år og derover

Den kliniske effect af Cervarix er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk fase III-studie (HPV-015) med 5.777 kvinder i alderen 26 år og derover. Studiet blev udført i Nordamerika, Latinamerika, Asien og Stillehavsområdet, samt Europa, og tillod deltagelse af kvinder med en HPV-infektion i anamnesen. En interimanalyse blev udført, efter at alle personer havde fuldendt studiebesøget ved måned 48.
De primære analyser af effekten blev udført på ATP-kohorten for effekt og på TVC-kohorten.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion med HPV-16/18 (relevant surrogatmarkør for cervixcancer) er opsummeret i den følgende tabel.

Tabel 7: Effekt af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion (PI) med HPV 16/18 i ATP- og TVC-kohorten

HPV-16/18 endepunkt	**ATP[1]**			**TVC[2]**		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (97,7% CI)**	**Cervarix**	**Kontrol**	**% Effekt (97,7% CI)**
	n/N	**n/N**		**n/N**	**n/N**	
6-måneders PI	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= antal inkluderede personer i hver gruppe
n= antal personer som rapporterte mindst et tilfælde i hver gruppe
6-månders PI= 6-måneders persisterende infektion
CI = konfidens interval
[1] 3 vaccinedoser, DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 for de relevante HPV-typer (HPV-16 og/eller HPV-18)
[2] mindst en vaccinedosis, uanset HPV-DNA og serologisk status ved måned 0. Inklusive 15 % af personer med HPV-infektion i anamnesen.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion var 79,1 % (97,7 % CI [27,6; 95,9]) for HPV-31 and 76,9 % (97,7 % CI [18,5; 95,6]) for HPV-45 i ATP-kohorten (3 vaccinedoser, DNA-negative ved måned 0 og 6 for de relevante HPV-typer).

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion var 23,2 % (97,7 % CI [-23,3; 52,5]) for HPV-31 og 67,7 % (97,7 % CI [35,9; 84,9]) for HPV-45 i TVC-kohorten.

Immunogenicitet

Immunrespons over for Cervarix efter det primære vaccinationsprogram

Der er ikke for HPV-vacciner fastsat en minimumgrænse for antistofniveauet associeret med beskyttelse mod CIN grad 2 eller 3 eller mod persisterende infektion med vaccinerelaterede HPV-typer.

Antistofrespons mod HPV-16 og HPV-18 blev målt ved hjælp af en type-specifik direkte-ELISA (version 2, MedImmune metodik, modificeret af GSK), som viste korrelation til pseudovirionbaseret neutraliseringsbestemmelse (PBNA).

Immunogeniciteten, induceret efter 3 doser Cervarix, er vurderet hos 5.465 piger og kvinder i alderen 9 til 55 år, og hos over 800 drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år.

I kliniske studier havde mere end 99 % af initialt seronegative personer serokonverteret for både HPV-type 16 og 18 en måned efter 3. dosis. Vaccine-induceret IgG GMT var markant højere end titerne observeret hos kvinder, som selv havde bekæmpet en tidligere HPV-infektion (naturlig infektion). Initialt seropositive og seronegative personer opnåede stort set samme titer efter vaccination.

Vedvarende immunrespons over for Cervarix

I studie 001/007, som inkluderede kvinder i alderen fra 15 til 25 år på vaccinationstidspunktet, blev immunresponset vurderet over for HPV-16 og HPV-18 i op til 76 måneder efter administration af første vaccinedosis. I studie 023 (en undergruppe fra studie 001/007) blev immunresponset fortsat evalueret i op til 113 måneder. Immunogenicitetsdata er vurderet hos 92 personer i vaccinegruppen i tidsintervallet 107-113 måneder (M107-M113) efter første vaccinedosis med en median-opfølgningstid på 8,9 år. 100 % (95 % CI: 96,1; 100) forblev seropositive over for HPV-16 og HPV-18 målt ved ELISA.
Vaccineinduceret IgG GMT for både HPV-16 og HPV-18 var højest ved måned 7, hvorefter det faldt og nåede et plateau fra måned 18 til M107-M113-tidsintervallet målt ved ELISA. GMT for både HPV-16 og HPV-18 var stadig mindst 10 gange højere end GMT (målt ved ELISA) observeret hos de kvinder, som selv havde bekæmpet en naturlig HPV-infektion.
I studie 008 var immunogeniciteten i op til 48 måneder sammenlignelig med responset observeret i studie 001. En tilsvarende kinetikprofil blev set med de neutraliserende antistoffer.

I et andet klinisk studie (studie 014) med kvinder i alderen fra 15 til 55 år, serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 efter 3. dosis (ved måned 7). GMT var imidlertid lavere hos kvinder over 25 år. Alligevel forblev alle personer seropositive over for begge typer i hele opfølgningsperioden (op til 18 måneder) og opretholdt et antistofniveau i en størrelsesorden, der lå væsentligt over det som ses efter naturlig infektion.

Evidens for anamnestisk respons (immunhukommelsesrespons)

I studie 024 (en undergruppe fra studie 001/007) blev en belastnings-vaccinedosis Cervarix givet til 65 personer gennemsnitligt 6,8 år efter første vaccinedosis. Et anamnestisk respons mod HPV-16 og HPV-18 (målt ved ELISA) blev set en uge og en måned efter den administrerede belastningsdosis. GMT set en måned efter belastningsdosis oversteg GMT set en måned efter de 3 primære vaccinedoser.

Sammenkobling af effekt af Cervarix hos yngre voksne kvinder og piger.

I en samlet analyse (HPV-029, -30 og -48) havde henholdsvis 99,7 % og 100 % af pigerne på 9 år serokonverteret for HPV-type 16 og 18 efter tredje dosis (ved måned 7) med GMT på henholdsvis mindst 1,4 og 2,4 gange højere end hos pigerne i alderen 10-14 år og kvinderne i alderen 15-25 år.

I to kliniske studier (HPV-012 og -013) med piger i alderen fra 10 til 14 år serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 efter den 3. dosis (ved måned 7), og GMT var mindst 2 gange højere i forhold til kvinder i alderen fra 15 til 25 år.

I kliniske studier (HPV-070 og HPV-048) med piger i alderen 9-14 år, som følger et 2-dosisprogram (måned 0 og 6 eller måned 0 og 12), og yngre kvinder i alderen 15-25 år, som får Cervarix i overensstemmelse med standardprogrammet (måned 0, 1 og 6), serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 én måned efter anden dosis. Immunresponset efter 2 doser hos piger i alderen 9-14 år var non-inferiørt i forhold til responset efter 3 doser hos kvinder i alderen 15-25 år.

På basis af disse immunogenicitetsdata konkluderes det, at Cervarix har effekt hos aldersgruppen fra 9 til 14 år.

Immunogenicitet hos kvinder i alderen 26 år og derover

I et fase III-studie (HPV-015) med initielt seronegative kvinder i alderen 26 år og derover forblev henholdsvis 100 % og 99,4 % seropositive for anti-HPV-16- og anti-HPV-18-antistof ved måned 48 (dvs. 42 måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsprogram). Alle initielt seropositive kvinder forblev seropositive for både anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistof. Antistoftiterne var højest ved måned 7 og faldt derefter gradvist frem til måned 18 og stabiliserede sig derefter på et plateau frem til måned 48.

Immunogenicitet hos drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år

Immunogeniciteten hos drenge og unge mænd blev vurderet i 2 kliniske studier HPV-011 (N = 173) og HPV-040 (N = 556). Dataene viste en sammenlignelig immunogenicitet hos mandlige og kvindelige personer. I studiet HPV-011 serokonverterede alle personer for både HPV-16 og HPV-18, og i studie HPV-012 var GMT non-inferiore til dem, der blev observeret hos unge kvinder i alderen 15 til 25 år.

Sammenkobling af klinisk effekt overfor anale celleforandringer og cancer

Der er ikke udført effektstudier med Cervarix overfor præmaligne anale celleforandringer. Dog viser studier, udført hos piger i alderen 9 til 14 år (studie HPV-071) og hos kvinder i alderen 18 til 45 år (studie HPV-010), et konsekvent højere immunrespons med Cervarix end med komparator, for hvilken effektdata mod præmaligne anale celleforandringer er konkluderende og har vist beskyttelse.

Immunogenicitet hos hiv-inficerede kvinder

I HPV-020-studiet, som blev udført i Sydafrika, fik 22 ikke-hiv-inficerede personer og 42 hiv-inficerede personer (WHO klinisk trin 1; ATP-kohorten for immunogenicitet) Cervarix. En måned efter tredje dosis (ved måned 7) var alle personer seropositive for både HPV-16 og -18 ved ELISA analysen. Seropositiviteten var vedvarende op til månded 12. GMT syntes at være lavere i gruppen med hiv-inficerede (ikke overlappende 95 % konfidensinterval). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke. Funktionelle antistoffer blev ikke målt. Der findes ingen oplysninger om beskyttelse mod persisterende infektion eller præmaligne celleforandringer blandt hiv-inficerede kvinder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akut og gentagne doser, lokal tolerance, fertilitet, samt for embryo-/foster- og postnatal-toksicitet (til og med afslutningen af ammeperioden).

Serologiske data fra rotter tyder på, at anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistoffer overføres via modermælk i ammeperioden. Det er dog uvist, om vaccineinducerede antistoffer udskilles i humant modermælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid (NaCl)
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH_2PO_4, 2 H_2O)
Vand til injektionsvæsker

Vedrørende adjuvans, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Cervarix skal administreres umiddelbart efter, at det er taget ud af køleskab.

Der er dog påvist stabilitet ved opbevaring uden for køleskab i op til 3 dage ved temperaturer mellem 8 ºC og 25 ºC eller i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 ºC og 37 ºC. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i hætteglas (type I-glas) med prop (butylgummi) til 1 dosis.

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 100 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der kan forekomme et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag på overfladen ved opbevaring af hætteglasset. Det er ikke et tegn på nedbrydning.

Indholdet i hætteglasset skal forud for administration inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende både før og efter omrystning.
Ved observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B1330 Rixensart, Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2007
Dato for seneste fornyelse: 17. september 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cervarix injektionsvæske, suspension, flerdosisbeholder.
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Humant papillomvirus[1] type 16 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] type 18 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram

[1]Humant papillomvirus = HPV

[2]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

[4]L1 protein i form af ikke-smitsom viruslignende partikel (VLP) produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med brug af et Baculovirus-system, som anvender Hi-5-Rix4446-celler fra *Trichoplusia ni*.

Flerdosisbeholder. Se pkt. 6.5 for antal doser pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Uklar, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cervarix er en vaccine til brug hos personer på 9 år og derover til forebyggelse af præmaligne anogenitale celleforandringer (cervikale, vulvale, vaginale og anale) og cervix- og analcancer, der er kausalt relateret til visse onkogene typer af humant papillomvirus (HPV). Se pkt. 4.4 og 5.1 for vigtige oplysninger om de data, der underbygger indikationen.

Administration af Cervarix skal være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vaccinationsprogrammet afhænger af personens alder.

Alder ved første injektion	Immunisering og program
Fra 9 år til og med 14 år*	To doser på hver 0,5 ml. Den anden dosis gives mellem 5 og 13 måneder efter første dosis
Fra 15 år og derover	Tre doser på hver 0,5 ml - ved måned 0, 1 og 6**

*Hvis den anden dosis administreres før den 5. måned efter første dosis, skal der altid gives en tredje dosis.
**Hvis der er behov for et fleksibelt vaccinationsprogram, kan den anden dosis administreres mellem 1 og 2½ måned efter første dosis og den tredje dosis mellem 5 og 12 måneder efter første dosis.

Behovet for en boosterdosis er endnu ikke fastlagt (se pkt. 5.1).

Det anbefales, at personer, som har fået Cervarix som første dosis, gennemfører hele vaccinationsprogrammet med Cervarix (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (børn < 9 år)

Cervarix bør ikke bruges til børn under 9 år på grund af manglende data om sikkerhed og immunogenicitet i denne aldersgruppe.

Administration

Cervarix skal injiceres intramuskulært i regio deltoidea (se også pkt. 4.4 og 4.5)

Cervarix må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Cervarix (se pkt. 4.4)

Hvis Cervarix skal gives samtidig med andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid administreres på forskellige injektionssteder (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for alle andre injicerbare vacciner, skal relevant medicinsk behandling og overvågning være umiddelbart tilgængelig for det tilfælde, at der opstår en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination af især unge mennesker, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn fx kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske bevægelser af ekstremiteter under opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader efter besvimelse.

Vaccination med Cervarix bør udskydes hos personer, der har en svær akut febril sygdom. En lettere infektion, f.eks. forkølelse, er imidlertid ikke kontraindikation for vaccination.

Vaccinen må under ingen omstændigheder gives intravaskulært eller intradermalt.
Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Cervarix.

Som for andre vacciner, der administreres intramuskulært, skal Cervarix gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, da der kan forekomme blødning efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Som for andre vacciner fremkaldes et beskyttende immunrespons ikke nødvendigvis hos alle de vaccinerede personer.

Cervarix beskytter kun mod sygdom, som er forårsaget af HPV-type 16 og 18, samt til en vis grad mod sygdom forårsaget af visse relaterede onkogene HPV-typer (se pkt. 5.1). Nødvendige forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme skal derfor fortsat tages.

Vaccinen er kun til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke påvist, at vaccinen har en terapeutisk effekt. Vaccinen er derfor ikke indiceret til behandling af cervixcancer eller cervikal intraepitelialneoplasi (CIN). Den er heller ikke beregnet til forebyggelse af progression af andre manifeste HPV-relaterede celleforandringer eller eksisterende HPV-infektioner forårsaget af enten HPV-typerne i vaccinen eller af andre ikke-vaccine-HPV-typer (se pkt. 5.1 "Effekt hos kvinder med evidens for HPV-16- eller HPV-18-infektion ved inkludering i studiet”).

Vaccination erstatter ikke regelmæssig cervikal screening. Da ingen vaccine er 100 % effektiv, og da Cervarix ikke giver beskyttelse mod alle HPV-typer eller mod eksisterende HPV-infektioner, er regelmæssig cervikal screening fortsat meget vigtig og skal følge de lokale anbefalinger.

Varigheden af beskyttelse er ikke endeligt fastsat. Tidspunkt og behov for boosterdosis er ikke fastlagt.

Bortset fra begrænsede immunogenicitetsdata fra asymptomatiske personer med humant immundefektvirus (hiv)-infektion (se pkt. 5.1) findes der ingen data vedrørende brugen af Cervarix til personer med svækket immunforsvar, såsom patienter i immunsuppresiv behandling. Som for andre vacciner vil et tilstrækkeligt immunrespons muligvis ikke blive fremkaldt hos disse personer.

Der findes ingen sikkerheds-, immunogenicitets- eller effektdata, der støtter udskiftning af Cervarix med andre HPV-vacciner i løbet af et vaccinationsprogram.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I samtlige kliniske undersøgelser blev personer, som havde modtaget immunoglubulin eller blodderivater i 3 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

<u>Anvendelse sammen med andre vacciner</u>

Cervarix kan administreres samtidig med en booster-kombinationsvaccine indeholdende difteri (d), tetanus (T) og acellulær pertussis (pa) samt med eller uden inaktiveret poliovaccine (IPV), (dTpa, dTpa-IPV-vaccine) uden interferens af klinisk relevans med antistofresponset mod nogen af nævnte vaccinekomponenter. Sekventiel administration af kombineret dTpa-IPV og efterfølgende administration af Cervarix 1 måned efter plejer at fremkalde lavere geometrisk middeltiter (GMT) for anti-HPV-16 og anti-HPV-18 i forhold til administration af Cervarix alene. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke.

Cervarix kan administreres samtidigt med en kombineret hepatitis A- (inaktiveret) og hepatitis B (rDNA)-vaccine (Twinrix) eller samtidigt med en hepatitis B (rDNA)-vaccine (Engerix-B).
Administration af Cervarix samtidigt med Twinrix har vist, at der ikke er nogen klinisk relevant interferens i antistofresponset mod HPV- og hepatitis A-antigen. Den geometriske middelantistofkoncentration af anti-HB var signifikant lavere efter samtidig administration, men den kliniske betydning af denne observation er ikke kendt, idet seroprotektionsraten forblev upåvirket. Procentdelen af de personer, som opnåede en anti-HB ≥ 10 mIE/ml, var 98,3 % efter samtidig vaccination og 100 % efter administration af Twinrix alene. Tilsvarende resultater blev set efter samtidig administration af Cervarix og Engerix-B, hvor 97,9 % af personerne opnåede en anti-HBs ≥ 10 mIE/ml sammenlignet med 100 % efter administration af Engerix-B alene.

Hvis Cervarix administreres samtidigt med andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid injiceres på forskellige injektionssteder.

Anvendelse sammen med hormonelle kontraceptionsmidler

I kliniske studier brugte ca. 60 % af kvinderne, som fik Cervarix, hormonel prævention. Der er ikke evidens for, at brug af hormonel prævention har nogen indflydelse på effekten af Cervarix.

Anvendelse sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler

Se punkt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført specifikke studier med vaccination af gravide kvinder. Data, som er indsamlet fra graviditetsregistre, epidemiologiske studier og kliniske studier med utilsigtet eksponering af gravide kvinder, er utilstrækkelige til at konkludere, hvorvidt vaccination med Cervarix påvirker risikoen for negativt graviditetsudfald, herunder spontan abort.
Under det kliniske udviklingsprogram er der imidlertid rapporteret 10.476 graviditeter, heriblandt 5.387 hos kvinder, der havde fået Cervarix. Samlet set var andelen af gravide, som oplevede specifikke hændelser (f.eks.: normalt spædbarn, abnormt spædbarn, herunder medfødte abnormiteter, for tidlig fødsel og spontan abort) sammenlignelig i de to behandlingsgrupper.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for fertilitet, graviditet, embryo/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undlade at vaccinere med Cervarix under graviditet. Det anbefales at udsætte vaccination af / afbryde vaccinationsprogrammet hos gravide kvinder eller kvinder, som forsøger at blive gravide, til graviditeten er afsluttet.

Amning

Virkningen på børn, der bliver ammet af mødre, som har fået Cervarix, er ikke vurderet i kliniske studier.

Cervarix bør kun gives i ammeperioden, når mulige fordele opvejer mulige risici.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier, hvorvidt Cervarix påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog kan nogle af de bivirkninger, der nævnes i pkt. 4.8 ”Bivirkninger”, muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med piger og kvinder i alderen 10 til 72 år, (hvor 79,2 % var i alderen 10 til 25 år ved inklusion), blev Cervarix administreret til 16.142 piger og kvinder, mens 13.811 fik kontrolvaccine. Disse personer blev overvåget for alvorlige bivirkninger i hele studieperioden. I en forud defineret undergruppe af personer (Cervarix = 8.130 sammenlignet med kontrol = 5.786) blev alle bivirkninger overvåget i 30 dage efter hver injektion. I to kliniske studier med drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år blev Cervarix administreret til 2.617 mandlige personer, som blev fulgt med aktiv overvågning af sikkerheden.

Den hyppigste bivirkning efter administration af vaccine var smerter på injektionsstedet, som blev set efter 78 % af alle doser. Hovedparten af disse reaktioner var lette til moderate i sværhedsgrad og forsvandt efter kort tid.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, som ansås for at have en mulig sammenhæng med vaccinationen, er kategoriseret ud fra hyppighed.

Hyppigheden er rapporteret som:
Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Kliniske studier		
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Infektion i øvre luftveje
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Gastrointestinale symptomer, herunder kvalme, opkastning, diarré og abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Kløe, udslæt, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi
	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet, herunder smerte, rødme og hævelse, træthed
	Almindelig	Feber (≥ 38 °C)
	Ikke almindelig	Andre reaktioner på injektionsstedet såsom induration, lokal paræstesi
Erfaring efter markedsføring		
Blod og lymfesystem	Ikke kendt*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ikke kendt*	Allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner), angioødem
Nervesystemet	Ikke kendt*	Synkope eller vasovagalt respons på injektionen, til tider ledsaget af tonisk-kloniske bevægelser (se pkt. 4.4)

* Det er ikke muligt at beregne en pålidelig frekvens for disse bivirkninger, da de blev indberettet spontant.

I kliniske studier er en sammenlignelig sikkerhedsprofil set for personer, der tidligere har haft eller har en HPV-infektion sammenlignet med personer, der var negative for onkogen HPV-DNA eller seronegative for HPV-16 og HPV-18 antistof.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vaccine, papillomvirusvaccine, J07BM02

Virkningsmekanisme

Cervarix er en adjuveret, ikke-infektiøs rekombinant vaccine fremstillet i en højtoprenset viruslignende partikel (VLP) af kapsidproteinet L1 fra de onkogene HPV-typer 16 og 18. Da VLP ikke indeholder viralt DNA, kan det ikke inficere celler, reproducere sig eller forårsage sygdom. Dyreforsøg har vist, at effekten af L1-VLP-vacciner i høj grad beror på udviklingen af et humoralt immunrespons.

HPV-16 og HPV-18 antages at være årsag til ca. 70 % af tilfældene af cervixcancer, 90 % af tilfældende af analcancer, 70 % af tilfældene af HPV-relaterede *high-grade* intraepiteliale neoplasier i vulva og i vagina og 78 % af tilfældene af HPV-relaterede *high-grade* anal (AIN 2/3) intraepiteliale neoplasier. Også andre onkogene HPV-typer kan forårsage anogenital cancer (ca. 30 %). HPV-45, -31 og -33 er de tre almindeligste, ikke-vaccine HPV-typer identificeret i forbindelse med planocellulær cervikal karcinom (12,1 %) og adenokarcinom (8,5 %).

Termen ”præmaligne ano-genitale celleforandringer”, som er anført i pkt. 4.1, refererer til *high-grade* cervikal intraepitelial neoplasi (CIN2/3), *high-grade* vulval intraepitelial neoplasi (VIN 2/3), *high-grade* vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3) og *high-grade* anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

Kliniske studier

Klinisk effekt hos kvinder i alderen 15 til 25 år

Virkningen af Cervarix blev undersøgt i 2 kontrollerede, dobbeltblinde, randomiserede kliniske fase II- og III-studier, som inkluderede i alt 19.778 kvinder i alderen fra 15 til 25 år.

Fase II-studiet (studie 001/007) inkluderede kun kvinder, som:
- var testet negative for onkogent HPV-DNA af typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68
- var seronegative for HPV-16 og HPV-18
- havde normal cytologi

Det primære endepunkt for effekt var forbigående infektion med HPV-16 og/eller HPV-18. 12-måneders persisterende infektion blev evalueret som et yderligere endepunkt for effekt.

Fase III-studiet (studie 008) inkluderede kvinder uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion, dvs. uden hensyntagen til cytologisk udgangspunkt, HPV-serologi og DNA-status. Det primære endepunkt for effekt var CIN2+ associeret med HPV-16 og/eller HPV-18 (HPV-16/18). Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2 og 3 (CIN2/3) og cervikal adenokarcinom *in situ* (AIS) blev anvendt i de kliniske studier som en surrogatmarkør for cervixcancer. De sekundære endepunkter inkluderede 6- og 12-måneders persisterende infektion.

Persisterende infektion, som varer mindst 6 måneder, er også vist, at være en relevant surrogatmarkør for cervixcancer.

Forebyggende effekt mod HPV-16/18-infektion i en population, som var naive over for onkogene HPV-typer

I studie 001 blev kvinder (N = 1.113) vaccineret og effekten undersøgt i op til måned 27. En undergruppe af kvinder (N = 776) vaccineret i studie 001 blev fulgt i studie 007 i op til 6,4 år (ca. 77 måneder) efter første dosis (middel-opfølgningstid på 5,9 år). I studie 001 var der 5 tilfælde af 12-måneders persisterende HPV-16/18-infektion (4 HPV-16; 1 HPV-18) i kontrolgruppen og 1 tilfælde af HPV-16 i vaccinegruppen. I studie 007 var effekten af Cervarix mod 12-måneders persisterende HPV-16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5;100). Der var 16 tilfælde af persisterende HPV-16-infektioner og 5 tilfælde af persisterende HPV-18-infektioner, alle i kontrolgruppen.

I studie HPV-023 blev personer fra den brasilianske kohorte (N = 437) fra studie 001/007 fulgt i gennemsnitligt op til 8,9 år efter første dosis (standardafvigelse 0,4 år). Ved afslutningen af studie HPV-023 var der ingen tilfælde af infektion eller histopatologiske celleforandringer associeret med HPV-16 eller HPV-18 i vaccinegruppen. I placebogruppen var der fire tilfælde af 6-måneders-persisterende infektion og ét tilfælde af 12-måneders-persisterende infektion. Studiet var ikke designet til at demonstrere en forskel mellem vaccine- og placebogruppen for disse endepunkter.

Forebyggende effekt mod HPV-16/18 hos kvinder, som var naive over for HPV-16 og/eller HPV-18

I studiet HPV-008 blev de primære effektanalyser udført på kohorten anført i protokollen (ATP-kohorten: kvinder, som fik 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den HPV-type, der blev vurderet i analysen).
Denne kohorte inkluderede kvinder med normal eller *low-grade* cytologi ved baseline, og kun kvinder med *high-grade* cytologi (0,5 % af den totale population) blev ekskluderet. Registreringen af tilfælde i ATP-kohorten startede på dag 1 efter tredje vaccinedosis.

I alt var 74 % af de inkluderede kvinder naive over for både HPV-16 og HPV-18 (dvs. DNA-negative og seronegative ved inkludering i studiet).
To analyser af studiet HPV-008 er udført: En hændelsesudløst analyse, der blev udført én gang, da mindst 36 CIN2+ tilfælde associeret med HPV-16/18 var identificeret i ATP-kohorten, samt en analyse ved slutningen af studiet (*end-of-study* analyse).

Effekten af vaccinen mod det primære endepunkt CIN2+ ved slutningen af studiet er anført i tabel 1. I en supplerende analyse blev effekten af Cervarix mod HPV-16/18-relateret CIN3+ evalueret.

Tabel 1: Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer associeret med HPV-16/18 (ATP-kohorte)

HPV-16/18 endepunkt	**ATP -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[3]		
	Cervarix (N = 7.338)	**Kontrol (N = 7.305)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n[2]	**n**	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den relevante HPV-type (HPV-16 eller HPV-18)
(2) inklusive 4 tilfælde af CIN2+ og 2 tilfælde af CIN3+, hvor en anden onkogen HPV-type blev identificeret i celleforandringen samtidig med HPV-16 eller HPV-18. Disse tilfælde er ekskluderet i analysen for HPV-type-bestemmelse (se under tabel).
(3) middel-opfølgningstid på 40 måneder efter tredje vaccinedosis

Ved den hændelsesudløste analyse var effekten 92,9 % (96,1 % CI: 79,9; 98,3) mod CIN2+ og 80 % (96,1 % CI: 0,3; 98,1) mod CIN3+. Herudover blev vist, at vaccinens effekt mod CIN2+ associeret med hhv. HPV-16 og HPV-18 var statistisk signifikant.

Yderligere undersøgelse af infektioner med multiple HPV-typer vurderede HPV-typerne bestemt ved polymerasekædereaktion (PCR) i mindst en af de to forudgående cytologiske prøver samt de HPV-typer, som blev set i celleforandringen, for at identificere den eller de HPV-typer, som med størst sandsynlighed var ansvarlige for celleforandringen (HPV-typebestemmelse). Denne post-hoc-analyse ekskluderede de tilfælde, som ikke blev anset for at være kausalt forbundet med HPV-16- eller HPV-18-infektioner opstået i løbet af studiet (både i vaccinegruppen og i kontrolgruppen). På basis af post-hoc HPV-type-bestemmelsen sås der i analysen ved slutningen af studiet ét tilfælde af CIN2+ i vaccinegruppen *versus* 92 tilfælde i kontrolgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8; 100)) og ingen tilfælde af CIN3+ i vaccinegruppen *versus* 22 tilfælde i kontrolgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8; 100)).

I den hændelsesudløste analyse var effekten af vaccinen mod CIN1 associeret med HPV-16/18 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5) i ATP-kohorten. Effekten af vaccinen mod CIN1+ associeret med HPV-16/18 var 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7) i ATP-kohorten. I analysen ved afslutningen af studiet var effekten af vaccinen mod CIN1 associeret med HPV-16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1; 96,4) i ATP-kohorten.

I analysen ved afslutningen af studiet var der 2 tilfælde af VIN2+ eller VaIN2+ i vaccinegruppen og 7 tilfælde i kontrolgruppen i ATP-kohorten associeret med HPV-16 eller HPV-18. Studiet var ikke designet til at demonstrere en forskel mellem vaccine- og placebogruppen for disse endepunkter.

Effekten af vaccinen mod virologiske endepunkter (6- og 12-måneders persisterende infektion) associeret med HPV-16/18 set i ATP-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 2.

Tabel 2: Effekt af vaccinen mod virologiske endepunkter associeret med HPV-16/18 (ATP-kohorte)

HPV-16/18 endepunkt	**ATP -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix (N = 7.338)	**Kontrol (N = 7.305)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n/N	**n/N**	
6-måneders persisterende infektion	35/7.182	588/7.137	94,3 % (92,0; 96,1)
12-måneders persisterende infektion	26/7.082	354/7.038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den relevante HPV-type (HPV-16 eller HPV-18)
(2) middel-opfølgningstid på 40 måneder efter tredje vaccinedosis

Ved den hændelsesudløste analyse var effekten 94,3 % (96,1 % CI: 91,5; 96,3) mod 6-måneders persisterende infektion og 91,4 % (96,1 % CI: 89,4; 95,4) mod 12-måneders persisterende infektion.

Effekt mod HPV-16/18 hos kvinder med evidens for HPV-16- eller HPV-18-infektion ved inkludering i studiet.

Der var ingen evidens for beskyttelse mod sygdom forårsaget af de HPV-typer, som personerne var HPV-DNA-positive over for ved inkludering i studiet. Dog blev de personer, som allerede forud for vaccination havde en infektion (var HPV-DNA-positive) med en af vaccine-HPV-typerne, beskyttet mod klinisk sygdom forårsaget af den anden vaccine-HPV-type.

Effekt mod HPV-type 16 og 18 hos kvinder med eller uden eksisterende infektion eller sygdom.

Hele den vaccinerede kohorte (TVC – Total Vaccinated Cohort) inkluderede alle, som fik mindst en vaccinedosis uanset deres HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline. Denne kohorte inkluderede kvinder med eller uden eksisterende og/eller forudgående HPV-infektion. Registreringen af tilfælde i TVC-kohorten startede på dag 1 efter første vaccinedosis.
Den beregnede effekt er lavere i TVC-kohorten, da denne kohorte inkluderer kvinder med præ-eksisterende infektioner/celleforandringer, som ikke forventes at blive påvirket af Cervarix.
TVC-kohorten svarer skønsmæssigt til den generelle population af kvinder i aldersgruppen 15-25 år.

Effekten af vaccinen mod *high-grade* celleforandringer associeret med HPV-16/18 i TVC-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 3.

Tabel 3: Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer associeret med HPV-16/18 (TVC-kohorten)

HPV-16/18 endepunkt	**TVC -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix (N = 8.694)	**Kontrol (N = 8.708)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n	**n**	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline. Denne kohorte inkluderer kvinder med tidligere infektioner/celleforandringer.
(2) middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

Effekten af vaccinen mod virologiske endepunkter (6- og 12-måneders persisterende infektion) associeret med HPV-16/18 i TVC-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 4.

Tabel 4 Effekt af vaccinen mod virologiske endepunkter associated med HPV-16/18 (TVC-kohorten)

HPV-16/18 endepunkt	**TVC-kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**
	n/N	**n/N**	
6-måneders persisterende infektion	504/8.863	1.227/8.870	60,9 % (56,6; 64,8)
12-måneders persisterende infektion	335/8.648	767/8.671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline.
(2) middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

<u>Samlet effekt af vaccinen på cervikal-HPV-sygdomsbelastning</u>

Forekomsten af *high-grade* cervikale celleforandringer blev i studiet HPV-008 sammenlignet for placebo- og vaccinegruppen uafhængig af HPV-DNA-typen i celleforandringerne. Effekten af vaccinen mod *high-grade* celleforandringer blev vist i TVC-kohorten og i kohorten TVC-naive ved slutningen af studiet (tabel 5).
Kohorten TVC-naive er en undergruppe af TVC-kohorten og inkluderer kvinder med normal cytologi, som var HPV-DNA-negative over for 14 onkogene HPV-typer og seronegative over for HPV-16 og HPV-18 ved baseline.

Tabel 5. Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer uanset HPV-DNA-type i celleforandringerne

	***End-of-study* analyse**[3]				
	Cervarix		**Kontrol**		**% Effekt (95 % CI)**
	N	**Antal tilfælde**	**N**	**Antal tilfælde**	
CIN2+					
TVC-naiv kohorte [1]	5.466	61	5.452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC-kohorte [2]	8.694	287	8.708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naiv kohorte [1]	5.466	3	5.452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC-kohorte[2]	8.694	86	8.708	158	45,6 % (28,8; 58,7)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
[1] kohorte TVC-naive: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis), som havde normal cytologi, var HPV-DNA-negative over for 14 onkogene HPV-typer og seronegative over for HPV-16 og HPV-18 ved baseline.
[2] TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline.
[3] middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

I analysen ved slutningen af studiet reducerede Cervarix antallet af definitive cervikale behandlingsprocedurer (inkluderende Loop-Electro-Excision Procedure (LEEP), koldknivskonisering og laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8; 79,3) i kohorten TVC-naive og med 33,2 % (95 % CI: 20,8; 43,7) i TVC-kohorten.

<u>Effekt af krydsbeskyttelse</u>

Den krydsbeskyttende effekt af Cervarix mod histopatologiske og virologiske endepunkter (persisterende infektion) er vurderet i studiet HPV-008 for 12 onkogene ikke-vaccine HPV-typer. Studiet var ikke designet til at vurdere effekt mod sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer. Analysen af det primære endepunkt var påvirket af adskillige co-infektioner i CIN2+ celleforandringerne. I modsætning til histopatologiske endepunkter bliver virologiske endepunkter kun i mindre grad påvirket af co-infektioner.
HPV-31, 33 og 45 viste vedvarende krydsbeskyttelse mod 6-måneders persisterende infektion og CIN2+ i alle studiekohorter.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion og CIN2+ associeret med de enkelte onkogene ikke-vaccine-HPV-typer ved slutningen af studiet er anført i tabel 6 (ATP-kohorte).

Tabel 6: Effekt af vaccinen mod onkogene ikke-vaccine-HPV-typer

ATP-kohorte[1]						
HPV-type	**6-måneders persisterende infektion**			**CIN2+**		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**	**Cervarix**	**Kontrol**	**% Effekt (95% CI)**
	n	**n**		**n**	**n**	
HPV-16 relaterede typer (A9 arter)						
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 relaterede typer (A7 arter)						
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)
Andre arter						
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)

n = antal tilfælde

(2) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative ved måned 0 og ved måned 6 overfor den relevante HPV-type.

Grænserne for konfidensintervalet for vaccineeffekten er beregnet. Når værdien nul indgår, dvs. når den nedre grænse af CI er mindre end nul, anses effekten for ikke at være statistisk signifikant.
Effekten mod CIN3 er kun vist for HPV-31. Der er ikke evidens for beskyttelse mod AIS for nogen af HPV-typerne.

Klinisk effekt hos kvinder i alderen 26 år og derover

Den kliniske effect af Cervarix er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk fase III-studie (HPV-015) med 5.777 kvinder i alderen 26 år og derover. Studiet blev udført i Nordamerika, Latinamerika, Asien og Stillehavsområdet, samt Europa, og tillod deltagelse af kvinder med en HPV-infektion i anamnesen. En interimanalyse blev udført, efter at alle personer havde fuldendt studiebesøget ved måned 48.
De primære analyser af effekten blev udført på ATP-kohorten for effekt og på TVC-kohorten.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion med HPV-16/18 (relevant surrogatmarkør for cervixcancer) er opsummeret i den følgende tabel.

Tabel 7: Effekt af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion (PI) med HPV 16/18 i ATP- og TVC-kohorten

HPV-16/18 endepunkt	**ATP[1]**			**TVC[2]**		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (97,7% CI)**	**Cervarix**	**Kontrol**	**% Effekt (97,7% CI)**
	n/N	**n/N**		**n/N**	**n/N**	
6-måneders PI	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= antal inkluderede personer i hver gruppe
n= antal personer som rapporterte mindst et tilfælde i hver gruppe
6-månders PI= 6-måneders persisterende infektion
CI = konfidens interval
[1] 3 vaccinedoser, DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 for de relevante HPV-typer (HPV-16 og/eller HPV-18)
[2] mindst en vaccinedosis, uanset HPV-DNA og serologisk status ved måned 0. Inklusive 15 % af personer med HPV-infektion i anamnesen.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion var 79,1 % (97,7 % CI [27,6; 95,9]) for HPV-31 and 76,9 % (97,7 % CI [18,5; 95,6]) for HPV-45 i ATP-kohorten (3 vaccinedoser, DNA-negative ved måned 0 og 6 for de relevante HPV-typer).

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion var 23,2 % (97,7 % CI [-23,3; 52,5]) for HPV-31 og 67,7 % (97,7 % CI [35,9; 84,9]) for HPV-45 i TVC-kohorten.

Immunogenicitet

Immunrespons over for Cervarix efter det primære vaccinationsprogram

Der er ikke for HPV-vacciner fastsat en minimumgrænse for antistofniveauet associeret med beskyttelse mod CIN grad 2 eller 3 eller mod persisterende infektion med vaccinerelaterede HPV-typer.

Antistofrespons mod HPV-16 og HPV-18 blev målt ved hjælp af en type-specifik direkte-ELISA (version 2, MedImmune metodik, modificeret af GSK), som viste korrelation til pseudovirionbaseret neutraliseringsbestemmelse (PBNA).

Immunogeniciteten, induceret efter 3 doser Cervarix, er vurderet hos 5.465 piger og kvinder i alderen 9 til 55 år, og hos over 800 drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år.

I kliniske studier havde mere end 99 % af initialt seronegative personer serokonverteret for både HPV-type 16 og 18 en måned efter 3. dosis. Vaccine-induceret IgG GMT var markant højere end titerne observeret hos kvinder, som selv havde bekæmpet en tidligere HPV-infektion (naturlig infektion). Initialt seropositive og seronegative personer opnåede stort set samme titer efter vaccination.

Vedvarende immunrespons over for Cervarix

I studie 001/007, som inkluderede kvinder i alderen fra 15 til 25 år på vaccinationstidspunktet, blev immunresponset vurderet over for HPV-16 og HPV-18 i op til 76 måneder efter administration af første vaccinedosis. I studie 023 (en undergruppe fra studie 001/007) blev immunresponset fortsat evalueret i op til 113 måneder. Immunogenicitetsdata er vurderet hos 92 personer i vaccinegruppen i tidsintervallet 107-113 måneder (M107-M113) efter første vaccinedosis med en median-opfølgningstid på 8,9 år. 100 % (95 % CI: 96,1; 100) forblev seropositive over for HPV-16 og HPV-18 målt ved ELISA.
Vaccineinduceret IgG GMT for både HPV-16 og HPV-18 var højest ved måned 7, hvorefter det faldt og nåede et plateau fra måned 18 til M107-M113-tidsintervallet målt ved ELISA. GMT for både HPV-16 og HPV-18 var stadig mindst 10 gange højere end GMT (målt ved ELISA) observeret hos de kvinder, som selv havde bekæmpet en naturlig HPV-infektion.
I studie 008 var immunogeniciteten i op til 48 måneder sammenlignelig med responset observeret i studie 001. En tilsvarende kinetikprofil blev set med de neutraliserende antistoffer.

I et andet klinisk studie (studie 014) med kvinder i alderen fra 15 til 55 år, serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 efter 3. dosis (ved måned 7). GMT var imidlertid lavere hos kvinder over 25 år. Alligevel forblev alle personer seropositive over for begge typer i hele opfølgningsperioden (op til 18 måneder) og opretholdt et antistofniveau i en størrelsesorden, der lå væsentligt over det som ses efter naturlig infektion.

Evidens for anamnestisk respons (immunhukommelsesrespons)

I studie 024 (en undergruppe fra studie 001/007) blev en belastnings-vaccinedosis Cervarix givet til 65 personer gennemsnitligt 6,8 år efter første vaccinedosis. Et anamnestisk respons mod HPV-16 og HPV-18 (målt ved ELISA) blev set en uge og en måned efter den administrerede belastningsdosis. GMT set en måned efter belastningsdosis oversteg GMT set en måned efter de 3 primære vaccinedoser.

Sammenkobling af effekt af Cervarix hos yngre voksne kvinder og piger.

I en samlet analyse (HPV-029, -30 og -48) havde henholdsvis 99,7 % og 100 % af pigerne på 9 år serokonverteret for HPV-type 16 og 18 efter tredje dosis (ved måned 7) med GMT på henholdsvis mindst 1,4 og 2,4 gange højere end hos pigerne i alderen 10-14 år og kvinderne i alderen 15-25 år.

I to kliniske studier (HPV-012 og -013) med piger i alderen fra 10 til 14 år serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 efter den 3. dosis (ved måned 7), og GMT var mindst 2 gange højere i forhold til kvinder i alderen fra 15 til 25 år.

I kliniske studier (HPV-070 og HPV-048) med piger i alderen 9-14 år, som følger et 2-dosisprogram (måned 0 og 6 eller måned 0 og 12), og yngre kvinder i alderen 15-25 år, som får Cervarix i overensstemmelse med standardprogrammet (måned 0, 1 og 6), serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 én måned efter anden dosis. Immunresponset efter 2 doser hos piger i alderen 9-14 år var non-inferiørt i forhold til responset efter 3 doser hos kvinder i alderen 15-25 år.

På basis af disse immunogenicitetsdata konkluderes det, at Cervarix har effekt hos aldersgruppen fra 9 til 14 år.

Immunogenicitet hos kvinder i alderen 26 år og derover

I et fase III-studie (HPV-015) med initielt seronegative kvinder i alderen 26 år og derover forblev henholdsvis 100 % og 99,4 % seropositive for anti-HPV-16- og anti-HPV-18-antistof ved måned 48 (dvs. 42 måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsprogram). Alle initielt seropositive kvinder forblev seropositive for både anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistof. Antistoftiterne var højest ved måned 7 og faldt derefter gradvist frem til måned 18 og stabiliserede sig derefter på et plateau frem til måned 48.

Immunogenicitet hos drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år

Immunogeniciteten hos drenge og unge mænd blev vurderet i 2 kliniske studier HPV-011 (N = 173) og HPV-040 (N = 556). Dataene viste en sammenlignelig immunogenicitet hos mandlige og kvindelige personer. I studiet HPV-011 serokonverterede alle personer for både HPV-16 og HPV-18, og i studie HPV-012 var GMT non-inferiore til dem, der blev observeret hos unge kvinder i alderen 15 til 25 år.

Sammenkobling af klinisk effekt overfor anale celleforandringer og cancer

Der er ikke udført effektstudier med Cervarix overfor præmaligne anale celleforandringer. Dog viser studier, udført hos piger i alderen 9 til 14 år (studie HPV-071) og hos kvinder i alderen 18 til 45 år (studie HPV-010), et konsekvent højere immunrespons med Cervarix end med komparator, for hvilken effekt data mod præmaligne anale celleforandringer er konkluderende og har vist beskyttelse.

Immunogenicitet hos hiv-inficerede kvinder

I HPV-020-studiet, som blev udført i Sydafrika, fik 22 ikke-hiv-inficerede personer og 42 hiv-inficerede personer (WHO klinisk trin 1; ATP-kohorten for immunogenicitet) Cervarix. En måned efter tredje dosis (ved måned 7) var alle personer seropositive for både HPV-16 og -18 ved ELISA analysen. Seropositiviteten var vedvarende op til månded 12. GMT syntes at være lavere i gruppen med hiv-inficerede (ikke overlappende 95 % konfidensinterval). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke. Funktionelle antistoffer blev ikke målt. Der findes ingen oplysninger om beskyttelse mod persisterende infektion eller præmaligne celleforandringer blandt hiv-inficerede kvinder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akut og gentagne doser, lokal tolerance, fertilitet, samt for embryo-/foster- og postnatal-toksicitet (til og med afslutningen af ammeperioden).

Serologiske data fra rotter tyder på, at anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistoffer overføres via modermælk i ammeperioden. Det er dog uvist, om vaccineinducerede antistoffer udskilles i humant modermælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid (NaCl)
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH_2PO_4, 2 H_2O)
Vand til injektionsvæsker

Vedrørende adjuvans, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Cervarix skal administreres umiddelbart efter, at det er taget ud af køleskab.

Der er dog påvist stabilitet ved opbevaring uden for køleskab i op til 3 dage ved temperaturer mellem 8 ºC og 25 ºC eller i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 ºC og 37 ºC. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

Vaccinen bør administreres straks efter anbrud. Hvis den ikke anvendes straks, skal vaccinen opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Vaccinen skal kasseres, hvis den ikke er brugt inden for 6 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter anbrud, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml suspension i hætteglas (type I-glas) med prop (butylgummi) til 2 doser.

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 100 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der kan forekomme et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag på overfladen ved opbevaring af hætteglasset. Det er ikke et tegn på nedbrydning.

Indholdet i hætteglasset skal forud for administration inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende både før og efter omrystning.
Ved observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

Når en flerdosisbeholder anvendes, skal hver dosis (0,5 ml) udtages med en steril kanyle og injektionssprøjte; der skal tages forholdsregler for at undgå kontaminering.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B1330 Rixensart, Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2007
Dato for seneste fornyelse: 17. september 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cervarix injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Humant papillomvirus[1] type 16 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] type 18 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram

[1]Humant papillomvirus = HPV

[2]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram $A1^{3+}$ totalt

[4]L1 protein i form af ikke-smitsom viruslignende partikel (VLP) produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med brug af et Baculovirus-system, som anvender Hi-5-Rix4446-celler fra *Trichoplusia ni*.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Uklar, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cervarix er en vaccine til brug hos personer på 9 år og derover til forebyggelse af præmaligne anogenitale celleforandringer (cervikale, vulvale, vaginale og anale) og cervix- og analcancer, der er kausalt relateret til visse onkogene typer af humant papillomvirus (HPV). Se pkt. 4.4 og 5.1 for vigtige oplysninger om de data, der underbygger indikationen.

Administration af Cervarix skal være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vaccinationsprogrammet afhænger af personens alder.

Alder ved første injektion	Immunisering og program
Fra 9 år til og med 14 år*	To doser på hver 0,5 ml. Den anden dosis gives mellem 5 og 13 måneder efter første dosis
Fra 15 år og derover	Tre doser på hver 0,5 ml - ved måned 0, 1 og 6**

*Hvis den anden dosis administreres før den 5. måned efter første dosis, skal der altid gives en tredje dosis.
**Hvis der er behov for et fleksibelt vaccinationsprogram, kan den anden dosis administreres mellem 1 og 2½ måned efter første dosis og den tredje dosis mellem 5 og 12 måneder efter første dosis.

Behovet for en boosterdosis er endnu ikke fastlagt (se pkt. 5.1).

Det anbefales, at personer, som har fået Cervarix som første dosis, gennemfører hele vaccinationsprogrammet med Cervarix (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (børn < 9 år)

Cervarix bør ikke bruges til børn under 9 år på grund af manglende data om sikkerhed og immunogenicitet i denne aldersgruppe.

Administration

Cervarix skal injiceres intramuskulært i regio deltoidea (se også pkt. 4.4 og 4.5)

Cervarix må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Cervarix (se pkt. 4.4)

Hvis Cervarix skal gives samtidig med andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid administreres på forskellige injektionssteder (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for alle andre injicerbare vacciner, skal relevant medicinsk behandling og overvågning være umiddelbart tilgængelig for det tilfælde, at der opstår en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination af især unge mennesker, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn fx kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske bevægelser af ekstremiteter under opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader efter besvimelse.

Vaccination med Cervarix bør udskydes hos personer, der har en svær akut febril sygdom. En lettere infektion, f.eks. forkølelse, er imidlertid ikke kontraindikation for vaccination.

Vaccinen må under ingen omstændigheder gives intravaskulært eller intradermalt.
Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Cervarix.

Som for andre vacciner, der administreres intramuskulært, skal Cervarix gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, da der kan forekomme blødning efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Som for andre vacciner fremkaldes et beskyttende immunrespons ikke nødvendigvis hos alle de vaccinerede personer.

Cervarix beskytter kun mod sygdom, som er forårsaget af HPV-type 16 og 18, samt til en vis grad mod sygdom forårsaget af visse relaterede onkogene HPV-typer (se pkt. 5.1). Nødvendige forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme skal derfor fortsat tages.

Vaccinen er kun til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke påvist, at vaccinen har en terapeutisk effekt. Vaccinen er derfor ikke indiceret til behandling af cervixcancer eller cervikal intraepitelialneoplasi (CIN). Den er heller ikke beregnet til forebyggelse af progression af andre manifeste HPV-relaterede celleforandringer eller eksisterende HPV-infektioner forårsaget af enten HPV-typerne i vaccinen eller af andre ikke-vaccine-HPV-typer (se pkt. 5.1 "Effekt hos kvinder med evidens for HPV-16- eller HPV-18-infektion ved inkludering i studiet”).

Vaccination erstatter ikke regelmæssig cervikal screening. Da ingen vaccine er 100 % effektiv, og da Cervarix ikke giver beskyttelse mod alle HPV-typer eller mod eksisterende HPV-infektioner, er regelmæssig cervikal screening fortsat meget vigtig og skal følge de lokale anbefalinger.

Varigheden af beskyttelse er ikke endeligt fastsat. Tidspunkt og behov for boosterdosis er ikke fastlagt.

Bortset fra begrænsede immunogenicitetsdata fra asymptomatiske personer med humant immundefektvirus (hiv)-infektion (se pkt. 5.1) findes der ingen data vedrørende brugen af Cervarix til personer med svækket immunforsvar, såsom patienter i immunsuppresiv behandling. Som for andre vacciner vil et tilstrækkeligt immunrespons muligvis ikke blive fremkaldt hos disse personer.

Der findes ingen sikkerheds-, immunogenicitets- eller effektdata, der støtter udskiftning af Cervarix med andre HPV-vacciner i løbet af et vaccinationsprogram.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I samtlige kliniske undersøgelser blev personer, som havde modtaget immunoglubulin eller blodprodukter i 3 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

<u>Anvendelse sammen med andre vacciner</u>

Cervarix kan administreres samtidig med en booster-kombinationsvaccine indeholdende difteri (d), tetanus (T) og acellulær pertussis (pa) samt med eller uden inaktiveret poliovaccine (IPV), (dTpa, dTpa-IPV-vaccine) uden interferens af klinisk relevans med antistofresponset mod nogen af nævnte vaccinekomponenter. Sekventiel administration af kombineret dTpa-IPV og efterfølgende administration af Cervarix 1 måned efter plejer at fremkalde lavere geometrisk middeltiter (GMT) for anti-HPV-16 og anti-HPV-18 i forhold til administration af Cervarix alene. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke.

Cervarix kan administreres samtidigt med en kombineret hepatitis A- (inaktiveret) og hepatitis B (rDNA)-vaccine (Twinrix) eller samtidigt med en hepatitis B (rDNA)-vaccine (Engerix-B).
Administration af Cervarix samtidigt med Twinrix har vist, at der ikke er nogen klinisk relevant interferens i antistofresponset mod HPV- og hepatitis A-antigen. Den geometriske middelantistofkoncentration af anti-HB var signifikant lavere efter samtidig administration, men den kliniske betydning af denne observation er ikke kendt, idet seroprotektionsraten forblev upåvirket. Procentdelen af de personer, som opnåede en anti-HB ≥ 10 mIE/ml, var 98,3 % efter samtidig vaccination og 100 % efter administration af Twinrix alene. Tilsvarende resultater blev set efter samtidig administration af Cervarix og Engerix-B, hvor 97,9 % af personerne opnåede en anti-HBs ≥ 10 mIE/ml sammenlignet med 100 % efter administration af Engerix-B alene.

Hvis Cervarix administreres samtidigt med andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid injiceres på forskellige injektionssteder.

Anvendelse sammen med hormonelle kontraceptionsmidler

I kliniske studier brugte ca. 60 % af kvinderne, som fik Cervarix, hormonel prævention. Der er ikke evidens for, at brug af hormonel prævention har nogen indflydelse på effekten af Cervarix.

Anvendelse sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler

Se punkt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført specifikke studier med vaccination af gravide kvinder. Data, som er indsamlet fra graviditetsregistre, epidemiologiske studier og kliniske studier med utilsigtet eksponering af gravide kvinder, er utilstrækkelige til at konkludere, hvorvidt vaccination med Cervarix påvirker risikoen for negativt graviditetsudfald, herunder spontan abort.
Under det kliniske udviklingsprogram er der imidlertid rapporteret 10.476 graviditeter, heriblandt 5.387 hos kvinder, der havde fået Cervarix. Samlet set var andelen af gravide, som oplevede specifikke hændelser (f.eks.: normalt spædbarn, abnormt spædbarn, herunder medfødte abnormiteter, for tidlig fødsel og spontan abort) sammenlignelig i de to behandlingsgrupper.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for fertilitet, graviditet, embryo/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undlade at vaccinere med Cervarix under graviditet. Det anbefales at udsætte vaccination af / afbryde vaccinationsprogrammet hos gravide kvinder eller kvinder, som forsøger at blive gravide, til graviditeten er afsluttet.

Amning

Virkningen på børn, der bliver ammet af mødre, som har fået Cervarix, er ikke vurderet i kliniske studier.

Cervarix bør kun gives i ammeperioden, når mulige fordele opvejer mulige risici.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier, hvorvidt Cervarix påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog kan nogle af de bivirkninger, der nævnes i pkt. 4.8 ”Bivirkninger”, muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med piger og kvinder i alderen 10 til 72 år, (hvor 79,2 % var i alderen 10 til 25 år ved inklusion), blev Cervarix administreret til 16.142 piger og kvinder, mens 13.811 fik kontrolvaccine. Disse personer blev overvåget for alvorlige bivirkninger i hele studieperioden. I en forud defineret undergruppe af personer (Cervarix = 8.130 sammenlignet med kontrol = 5.786) blev alle bivirkninger overvåget i 30 dage efter hver injektion. I to kliniske studier med drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år blev Cervarix administreret til 2.617 mandlige personer, som blev fulgt med aktiv overvågning af sikkerheden.

Den hyppigste bivirkning efter administration af vaccine var smerter på injektionsstedet, som blev set efter 78 % af alle doser. Hovedparten af disse reaktioner var lette til moderate i sværhedsgrad og forsvandt efter kort tid.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, som ansås for at have en mulig sammenhæng med vaccinationen, er kategoriseret ud fra hyppighed.

Hyppigheden er rapporteret som:
Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Systemorganklasser	**Hyppighed**	**Bivirkninger**
Kliniske studier		
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Infektion i øvre luftveje
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Gastrointestinale symptomer, herunder kvalme, opkastning, diarré og abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Kløe, udslæt, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi
	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet, herunder smerte, rødme og hævelse, træthed
	Almindelig	Feber (≥ 38 °C)
	Ikke almindelig	Andre reaktioner på injektionsstedet såsom induration, lokal paræstesi
Erfaring efter markedsføring		
Blod og lymfesystem	Ikke kendt*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ikke kendt*	Allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner), angioødem
Nervesystemet	Ikke kendt*	Synkope eller vasovagalt respons på injektionen, til tider ledsaget af tonisk-kloniske bevægelser (se pkt. 4.4)

* Det er ikke muligt at beregne en pålidelig frekvens for disse bivirkninger, da de blev indberettet spontant.

I kliniske studier er en sammenlignelig sikkerhedsprofil set for personer, der tidligere har haft eller har en HPV-infektion, sammenlignet med personer, der var negative for onkogen HPV-DNA eller seronegative for HPV-16 og HPV-18 antistof.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vaccine, papillomvirusvaccine, J07BM02

Virkningsmekanisme

Cervarix er en adjuveret, ikke-infektiøs rekombinant vaccine fremstillet i en højtoprenset viruslignende partikel (VLP) af kapsidproteinet L1 fra de onkogene HPV-typer 16 og 18. Da VLP ikke indeholder viralt DNA, kan det ikke inficere celler, reproducere sig eller forårsage sygdom. Dyreforsøg har vist, at effekten af L1-VLP-vacciner i høj grad beror på udviklingen af et humoralt immunrespons.

HPV-16 og HPV-18 antages at være årsag til ca. 70 % af tilfældene af cervixcancer, 90 % af tilfældende af analcancer, 70 % af tilfældene af HPV-relaterede *high-grade* intraepiteliale neoplasier i vulva og i vagina og 78 % af tilfældene af HPV-relaterede *high-grade* anal (AIN 2/3) intraepiteliale neoplasier. Også andre onkogene HPV-typer kan forårsage anogenital cancer (ca. 30 %). HPV-45, -31 og -33 er de tre almindeligste, ikke-vaccine HPV-typer identificeret i forbindelse med planocellulær cervikal karcinom (12,1 %) og adenokarcinom (8,5 %).

Termen ”præmaligne ano-genitale celleforandringer”, som er anført i pkt. 4.1, refererer til *high-grade* cervikal intraepitelial neoplasi (CIN2/3), *high-grade* vulval intraepitelial neoplasi (VIN 2/3), *high-grade* vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3) og *high-grade* anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

Kliniske studier

Klinisk effekt hos kvinder i alderen 15 til 25 år

Virkningen af Cervarix blev undersøgt i 2 kontrollerede, dobbeltblinde, randomiserede kliniske fase II- og III-studier, som inkluderede i alt 19.778 kvinder i alderen fra 15 til 25 år.

Fase II-studiet (studie 001/007) inkluderede kun kvinder, som:
- var testet negative for onkogent HPV-DNA af typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68
- var seronegative for HPV-16 og HPV-18
- havde normal cytologi

Det primære endepunkt for effekt var forbigående infektion med HPV-16 og/eller HPV-18. 12-måneders persisterende infektion blev evalueret som et yderligere endepunkt for effekt.

Fase III-studiet (studie 008) inkluderede kvinder uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion, dvs. uden hensyntagen til cytologisk udgangspunkt, HPV-serologi og DNA-status.

Det primære endepunkt for effekt var CIN2+ associeret med HPV-16 og/eller HPV-18 (HPV-16/18). Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2 og 3 (CIN2/3) og cervikal adenokarcinom *in situ* (AIS) blev anvendt i de kliniske studier som en surrogatmarkør for cervixcancer. De sekundære endepunkter inkluderede 6- og 12-måneders persisterende infektion.

Persisterende infektion, som varer mindst 6 måneder, er også vist, at være en relevant surrogatmarkør for cervixcancer.

Forebyggende effekt mod HPV-16/18-infektion i en population, som var naive over for onkogene HPV-typer

I studie 001 blev kvinder (N = 1.113) vaccineret og effekten undersøgt i op til måned 27. En undergruppe af kvinder (N = 776) vaccineret i studie 001 blev fulgt i studie 007 i op til 6,4 år (ca. 77 måneder) efter første dosis (middel-opfølgningstid på 5,9 år). I studie 001 var der 5 tilfælde af 12-måneders persisterende HPV-16/18-infektion (4 HPV-16; 1 HPV-18) i kontrolgruppen og 1 tilfælde af HPV-16 i vaccinegruppen. I studie 007 var effekten af Cervarix mod 12-måneders persisterende HPV-16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5;100). Der var 16 tilfælde af persisterende HPV-16-infektioner og 5 tilfælde af persisterende HPV-18-infektioner, alle i kontrolgruppen.

I studie HPV-023 blev personer fra den brasilianske kohorte (N = 437) fra studie 001/007 fulgt i gennemsnitligt op til 8,9 år efter første dosis (standardafvigelse 0,4 år). Ved afslutningen af studie HPV-023 var der ingen tilfælde af infektion eller histopatologiske celleforandringer associeret med HPV-16 eller HPV-18 i vaccinegruppen. I placebogruppen var der fire tilfælde af 6-måneders-persisterende infektion og ét tilfælde af 12-måneders-persisterende infektion. Studiet var ikke designet til at demonstrere en forskel mellem vaccine- og placebogruppen for disse endepunkter.

Forebyggende effekt mod HPV-16/18 hos kvinder, som var naive over for HPV-16 og/eller HPV-18

I studiet HPV-008 blev de primære effektanalyser udført på kohorten anført i protokollen (ATP-kohorten: kvinder, som fik 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den HPV-type, der blev vurderet i analysen).
Denne kohorte inkluderede kvinder med normal eller *low-grade* cytologi ved baseline, og kun kvinder med *high-grade* cytologi (0,5 % af den totale population) blev ekskluderet. Registreringen af tilfælde i ATP-kohorten startede på dag 1 efter tredje vaccinedosis.

I alt var 74 % af de inkluderede kvinder naive over for både HPV-16 og HPV-18 (dvs. DNA-negative og seronegative ved inkludering i studiet).
To analyser af studiet HPV-008 er udført: En hændelsesudløst analyse, der blev udført én gang, da mindst 36 CIN2+ tilfælde associeret med HPV-16/18 var identificeret i ATP-kohorten, samt en analyse ved slutningen af studiet (*end-of-study* analyse).

Effekten af vaccinen mod det primære endepunkt CIN2+ ved slutningen af studiet er anført i tabel 1. I en supplerende analyse blev effekten af Cervarix mod HPV-16/18-relateret CIN3+ evalueret.

Tabel 1: Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer associeret med HPV-16/18 (ATP-kohorte)

HPV-16/18 endepunkt	**ATP -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[3]		
	Cervarix (N = 7.338)	**Kontrol (N = 7.305)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n[2]	**n**	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den relevante HPV-type (HPV-16 eller HPV-18)
(2) inklusive 4 tilfælde af CIN2+ og 2 tilfælde af CIN3+, hvor en anden onkogen HPV-type blev identificeret i celleforandringen samtidig med HPV-16 eller HPV-18. Disse tilfælde er ekskluderet i analysen for HPV-type-bestemmelse (se under tabel).
(3) middel-opfølgningstid på 40 måneder efter tredje vaccinedosis

Ved den hændelsesudløste analyse var effekten 92,9 % (96,1 % CI: 79,9; 98,3) mod CIN2+ og 80 % (96,1 % CI: 0,3; 98,1) mod CIN3+. Herudover blev vist, at vaccinens effekt mod CIN2+ associeret med hhv. HPV-16 og HPV-18 var statistisk signifikant.

Yderligere undersøgelse af infektioner med multiple HPV-typer vurderede HPV-typerne bestemt ved polymerasekædereaktion (PCR) i mindst en af de to forudgående cytologiske prøver samt de HPV-typer, som blev set i celleforandringen, for at identificere den eller de HPV-typer, som med størst sandsynlighed var ansvarlige for celleforandringen (HPV-typebestemmelse). Denne post-hoc-analyse ekskluderede de tilfælde, som ikke blev anset for at være kausalt forbundet med HPV-16- eller HPV-18-infektioner opstået i løbet af studiet (både i vaccinegruppen og i kontrolgruppen). På basis af post-hoc HPV-type-bestemmelsen sås der i analysen ved slutningen af studiet ét tilfælde af CIN2+ i vaccinegruppen *versus* 92 tilfælde i kontrolgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8; 100)) og ingen tilfælde af CIN3+ i vaccinegruppen *versus* 22 tilfælde i kontrolgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8; 100)).

I den hændelsesudløste analyse var effekten af vaccinen mod CIN1 associeret med HPV-16/18 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5) i ATP-kohorten. Effekten af vaccinen mod CIN1+ associeret med HPV-16/18 var 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7) i ATP-kohorten. I analysen ved afslutningen af studiet var effekten af vaccinen mod CIN1 associeret med HPV-16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1; 96,4) i ATP-kohorten.

I analysen ved afslutningen af studiet var der 2 tilfælde af VIN2+ eller VaIN2+ i vaccinegruppen og 7 tilfælde i kontrolgruppen i ATP-kohorten associeret med HPV-16 eller HPV-18. Studiet var ikke designet til at demonstrere en forskel mellem vaccine- og placebogruppen for disse endepunkter.

Effekten af vaccinen mod virologiske endepunkter (6- og 12-måneders persisterende infektion) associeret med HPV-16/18 set i ATP-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 2.

Tabel 2: Effekt af vaccinen mod virologiske endepunkter associeret med HPV-16/18 (ATP-kohorte)

HPV-16/18 endepunkt	**ATP -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix (N = 7.338)	**Kontrol (N = 7.305)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n/N	**n/N**	
6-måneders persisterende infektion	35/7.182	588/7.137	94,3 % (92,0; 96,1)
12-måneders persisterende infektion	26/7.082	354/7.038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 over for den relevante HPV-type (HPV-16 eller HPV-18)
(2) middel-opfølgningstid på 40 måneder efter tredje vaccinedosis

Ved den hændelsesudløste analyse var effekten 94,3 % (96,1 % CI: 91,5; 96,3) mod 6-måneders persisterende infektion og 91,4 % (96,1 % CI: 89,4; 95,4) mod 12-måneders persisterende infektion.

Effekt mod HPV-16/18 hos kvinder med evidens for HPV-16- eller HPV-18-infektion ved inkludering i studiet.

Der var ingen evidens for beskyttelse mod sygdom forårsaget af de HPV-typer, som personerne var HPV-DNA-positive over for ved inkludering i studiet. Dog blev de personer, som allerede forud for vaccination havde en infektion (var HPV-DNA-positive) med en af vaccine-HPV-typerne, beskyttet mod klinisk sygdom forårsaget af den anden vaccine-HPV-type.

Effekt mod HPV-type 16 og 18 hos kvinder med eller uden eksisterende infektion eller sygdom.

Hele den vaccinerede kohorte (TVC – Total Vaccinated Cohort) inkluderede alle, som fik mindst en vaccinedosis uanset deres HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline. Denne kohorte inkluderede kvinder med eller uden eksisterende og/eller forudgående HPV-infektion. Registreringen af tilfælde i TVC-kohorten startede på dag 1 efter første vaccinedosis.
Den beregnede effekt er lavere i TVC-kohorten, da denne kohorte inkluderer kvinder med præ-eksisterende infektioner/celleforandringer, som ikke forventes at blive påvirket af Cervarix.
TVC-kohorten svarer skønsmæssigt til den generelle population af kvinder i aldersgruppen 15-25 år.

Effekten af vaccinen mod *high-grade* celleforandringer associeret med HPV-16/18 i TVC-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 3.

Tabel 3: Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer associeret med HPV-16/18 (TVC-kohorten)

HPV-16/18 endepunkt	**TVC -kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix (N = 8.694)	**Kontrol (N = 8.708)**	**% Effekt (95 % CI)**
	n	**n**	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline. Denne kohorte inkluderer kvinder med tidligere infektioner/celleforandringer.
(2) middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

Effekten af vaccinen mod virologiske endepunkter (6- og 12-måneders persisterende infektion) associeret med HPV-16/18 i TVC-kohorten ved slutningen af studiet er anført i tabel 4.

Tabel 4 Effekt af vaccinen mod virologiske endepunkter associated med HPV-16/18 (TVC-kohorten)

HPV-16/18 endepunkt	**TVC-kohorte**[1]		
	***End-of-study* analyse**[2]		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**
	n/N	**n/N**	
6-måneders persisterende infektion	504/8.863	1.227/8.870	60,9 % (56,6; 64,8)
12-måneders persisterende infektion	335/8.648	767/8.671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
n = antal tilfælde
(1) TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline.
(2) middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

<u>Samlet effekt af vaccinen på cervikal-HPV-sygdomsbelastning</u>

Forekomsten af *high-grade* cervikale celleforandringer blev i studiet HPV-008 sammenlignet for placebo- og vaccinegruppen uafhængig af HPV-DNA-typen i celleforandringerne. Effekten af vaccinen mod *high-grade* celleforandringer blev vist i TVC-kohorten og i kohorten TVC-naive ved slutningen af studiet (tabel 5).
Kohorten TVC-naive er en undergruppe af TVC-kohorten og inkluderer kvinder med normal cytologi, som var HPV-DNA-negative over for 14 onkogene HPV-typer og seronegative over for HPV-16 og HPV-18 ved baseline.

Tabel 5. Effekt af vaccinen mod high-grade cervikale celleforandringer uanset HPV-DNA-type i celleforandringerne

	***End-of-study* analyse**[3]				
	Cervarix		**Kontrol**		**% Effekt (95 % CI)**
	N	**Antal tilfælde**	**N**	**Antal tilfælde**	
CIN2+					
TVC-naiv kohorte [1]	5.466	61	5.452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC-kohorte [2]	8.694	287	8.708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naiv kohorte [1]	5.466	3	5.452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC-kohorte[2]	8.694	86	8.708	158	45,6 % (28,8; 58,7)

N = antal inkluderede personer i hver gruppe
[1] kohorte TVC-naive: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis), som havde normal cytologi, var HPV-DNA-negative over for 14 onkogene HPV-typer og seronegative over for HPV-16 og HPV-18 ved baseline.
[2] TVC-kohorte: inkluderede alle vaccinerede personer (som havde fået mindst en vaccinedosis) uanset HPV-DNA-status, cytologi og serologisk status ved baseline.
[3] middel-opfølgningstid på 44 måneder efter første vaccinedosis

I analysen ved slutningen af studiet reducerede Cervarix antallet af definitive cervikale behandlingsprocedurer (inkluderende Loop-Electro-Excision Procedure (LEEP), koldknivskonisering og laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8; 79,3) i kohorten TVC-naive og med 33,2 % (95 % CI: 20,8; 43,7) i TVC-kohorten.

Effekt af krydsbeskyttelse

Den krydsbeskyttende effekt af Cervarix mod histopatologiske og virologiske endepunkter (persisterende infektion) er vurderet i studiet HPV-008 for 12 onkogene ikke-vaccine HPV-typer. Studiet var ikke designet til at vurdere effekt mod sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer. Analysen af det primære endepunkt var påvirket af adskillige co-infektioner i CIN2+ celleforandringerne. I modsætning til histopatologiske endepunkter bliver virologiske endepunkter kun i mindre grad påvirket af co-infektioner.
HPV-31, 33 og 45 viste vedvarende krydsbeskyttelse mod 6-måneders persisterende infektion og CIN2+ i alle studiekohorter.
Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion og CIN2+ associeret med de enkelte onkogene ikke-vaccine-HPV-typer ved slutningen af studiet er anført i tabel 6 (ATP-kohorte).

Tabel 6: Effekt af vaccinen mod onkogene ikke-vaccine-HPV-typer

ATP-kohorte[1]						
HPV-type	**6-måneders persisterende infektion**			**CIN2+**		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**	**Cervarix**	**Kontrol**	**% Effekt (95 % CI)**
	n	**n**		**n**	**n**	
HPV-16 relaterede typer (A9 arter)						
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 relaterede typer (A7 arter)						
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)
Andre arter						
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)

n = antal tilfælde

(3) ATP-kohorte: inkluderede kvinder, som havde fået 3 vaccinedoser, og som var DNA-negative ved måned 0 og ved måned 6 overfor den relevante HPV-type.

Grænserne for konfidensintervalet for vaccineeffekten er beregnet. Når værdien nul indgår, dvs. når den nedre grænse af CI er mindre end nul, anses effekten for ikke at være statistisk signifikant.
Effekten mod CIN3 er kun vist for HPV-31. Der er ikke evidens for beskyttelse mod AIS for nogen af HPV-typerne.

Klinisk effekt hos kvinder i alderen 26 år og derover

Den kliniske effect af Cervarix er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk fase III-studie (HPV-015) med 5.777 kvinder i alderen 26 år og derover. Studiet blev udført i Nordamerika, Latinamerika, Asien og Stillehavsområdet, samt Europa, og tillod deltagelse af kvinder med en HPV-infektion i anamnesen. En interimanalyse blev udført, efter at alle personer havde fuldendt studiebesøget ved måned 48.
De primære analyser af effekten blev udført på ATP-kohorten for effekt og på TVC-kohorten.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion med HPV-16/18 (relevant surrogatmarkør for cervixcancer) er opsummeret i den følgende tabel.

Tabel 7: Effekt af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion (PI) med HPV 16/18 i ATP- og TVC-kohorten

HPV-16/18 endepunkt	**ATP[1]**			**TVC[2]**		
	Cervarix	**Kontrol**	**% Effekt (97,7% CI)**	**Cervarix**	**Kontrol**	**% Effekt (97,7% CI)**
	n/N	**n/N**		**n/N**	**n/N**	
6-måneders PI	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= antal inkluderede personer i hver gruppe
n= antal personer som rapporterte mindst et tilfælde i hver gruppe
6-månders PI= 6-måneders persisterende infektion
CI = konfidens interval
[1] 3 vaccinedoser, DNA-negative og seronegative ved måned 0 og DNA-negative ved måned 6 for de relevante HPV-typer (HPV-16 og/eller HPV-18)
[2] mindst en vaccinedosis, uanset HPV-DNA og serologisk status ved måned 0. Inklusive 15 % af personer med HPV-infektion i anamnesen.

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion var 79,1 % (97,7 % CI [27,6; 95,9]) for HPV-31 and 76,9 % (97,7 % CI [18,5; 95,6]) for HPV-45 i ATP-kohorten (3 vaccinedoser, DNA-negative ved måned 0 og 6 for de relevante HPV-typer).

Effekten af vaccinen mod 6-måneders persisterende infektion var 23,2 % (97,7 % CI [-23,3; 52,5]) for HPV-31 og 67,7 % (97,7 % CI [35,9; 84,9]) for HPV-45 i TVC-kohorten.

Immunogenicitet

Immunrespons over for Cervarix efter det primære vaccinationsprogram

Der er ikke for HPV-vacciner fastsat en minimumgrænse for antistofniveauet associeret med beskyttelse mod CIN grad 2 eller 3 eller mod persisterende infektion med vaccinerelaterede HPV-typer.

Antistofrespons mod HPV-16 og HPV-18 blev målt ved hjælp af en type-specifik direkte-ELISA (version 2, MedImmune metodik, modificeret af GSK), som viste korrelation til pseudovirionbaseret neutraliseringsbestemmelse (PBNA).

Immunogeniciteten, induceret efter 3 doser Cervarix, er vurderet hos 5.465 piger og kvinder i alderen 9 til 55 år, og hos over 800 drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år.

I kliniske studier havde mere end 99 % af initialt seronegative personer serokonverteret for både HPV-type 16 og 18 en måned efter 3. dosis. Vaccine-induceret IgG GMT var markant højere end titerne observeret hos kvinder, som selv havde bekæmpet en tidligere HPV-infektion (naturlig infektion). Initialt seropositive og seronegative personer opnåede stort set samme titer efter vaccination.

Vedvarende immunrespons over for Cervarix

I studie 001/007, som inkluderede kvinder i alderen fra 15 til 25 år på vaccinationstidspunktet, blev immunresponset vurderet over for HPV-16 og HPV-18 i op til 76 måneder efter administration af første vaccinedosis. I studie 023 (en undergruppe fra studie 001/007) blev immunresponset fortsat evalueret i op til 113 måneder. Immunogenicitetsdata er vurderet hos 92 personer i vaccinegruppen i tidsintervallet 107-113 måneder (M107-M113) efter første vaccinedosis med en median-opfølgningstid på 8,9 år. 100 % (95 % CI: 96,1; 100) forblev seropositive over for HPV-16 og HPV-18 målt ved ELISA.
Vaccineinduceret IgG GMT for både HPV-16 og HPV-18 var højest ved måned 7, hvorefter det faldt og nåede et plateau fra måned 18 til M107-M113-tidsintervallet målt ved ELISA. GMT for både HPV-16 og HPV-18 var stadig mindst 10 gange højere end GMT (målt ved ELISA) observeret hos de kvinder, som selv havde bekæmpet en naturlig HPV-infektion.

I studie 008 var immunogeniciteten i op til 48 måneder sammenlignelig med responset observeret i studie 001. En tilsvarende kinetikprofil blev set med de neutraliserende antistoffer.

I et andet klinisk studie (studie 014) med kvinder i alderen fra 15 til 55 år, serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 efter 3. dosis (ved måned 7). GMT var imidlertid lavere hos kvinder over 25 år. Alligevel forblev alle personer seropositive over for begge typer i hele opfølgningsperioden (op til 18 måneder) og opretholdt et antistofniveau i en størrelsesorden, der lå væsentligt over det som ses efter naturlig infektion.

Evidens for anamnestisk respons (immunhukommelsesrespons)

I studie 024 (en undergruppe fra studie 001/007) blev en belastnings-vaccinedosis Cervarix givet til 65 personer gennemsnitligt 6,8 år efter første vaccinedosis. Et anamnestisk respons mod HPV-16 og HPV-18 (målt ved ELISA) blev set en uge og en måned efter den administrerede belastningsdosis. GMT set en måned efter belastningsdosis oversteg GMT set en måned efter de 3 primære vaccinedoser.

Sammenkobling af effekt af Cervarix hos yngre voksne kvinder og piger.

I en samlet analyse (HPV-029, -30 og -48) havde henholdsvis 99,7 % og 100 % af pigerne på 9 år serokonverteret for HPV-type 16 og 18 efter tredje dosis (ved måned 7) med GMT på henholdsvis mindst 1,4 og 2,4 gange højere end hos pigerne i alderen 10-14 år og kvinderne i alderen 15-25 år.

I to kliniske studier (HPV-012 og -013) med piger i alderen fra 10 til 14 år serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 efter den 3. dosis (ved måned 7), og GMT var mindst 2 gange højere i forhold til kvinder i alderen fra 15 til 25 år.

I kliniske studier (HPV-070 og HPV-048) med piger i alderen 9-14 år, som følger et 2-dosisprogram (måned 0 og 6 eller måned 0 og 12), og yngre kvinder i alderen 15-25 år, som får Cervarix i overensstemmelse med standardprogrammet (måned 0, 1 og 6), serokonverterede alle personer for både HPV-type 16 og 18 én måned efter anden dosis. Immunresponset efter 2 doser hos piger i alderen 9-14 år var non-inferiørt i forhold til responset efter 3 doser hos kvinder i alderen 15-25 år.

På basis af disse immunogenicitetsdata konkluderes det, at Cervarix har effekt hos aldersgruppen fra 9 til 14 år.

Immunogenicitet hos kvinder i alderen 26 år og derover

I et fase III-studie (HPV-015) med initielt seronegative kvinder i alderen 26 år og derover forblev henholdsvis 100 % og 99,4 % seropositive for anti-HPV-16- og anti-HPV-18-antistof ved måned 48 (dvs. 42 måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsprogram). Alle initielt seropositive kvinder forblev seropositive for både anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistof. Antistoftiterne var højest ved måned 7 og faldt derefter gradvist frem til måned 18 og stabiliserede sig derefter på et plateau frem til måned 48.

Immunogenicitet hos drenge og unge mænd i alderen 10 til 18 år

Immunogeniciteten hos drenge og unge mænd blev vurderet i 2 kliniske studier HPV-011 (N = 173) og HPV-040 (N = 556). Dataene viste en sammenlignelig immunogenicitet hos mandlige og kvindelige personer. I studiet HPV-011 serokonverterede alle personer for både HPV-16 og HPV-18, og i studie HPV-012 var GMT non-inferiore til dem, der blev observeret hos unge kvinder i alderen 15 til 25 år.

Sammenkobling af klinisk effekt overfor anale celleforandringer og cancer

Der er ikke udført effektstudier med Cervarix overfor præmaligne anale celleforandringer. Dog viser studier, udført hos piger i alderen 9 til 14 år (studie HPV-071) og hos kvinder i alderen 18 til 45 år

(studie HPV-010), et konsekvent højere immunrespons med Cervarix end med komparator, for hvilken effekt data mod præmaligne anale celleforandringer er konkluderende og har vist beskyttelse.

Immunogenicitet hos hiv-inficerede kvinder

I HPV-020-studiet, som blev udført i Sydafrika, fik 22 ikke-hiv-inficerede personer og 42 hiv-inficerede personer (WHO klinisk trin 1; ATP-kohorten for immunogenicitet) Cervarix. En måned efter tredje dosis (ved måned 7) var alle personer seropositive for både HPV-16 og -18 ved ELISA analysen. Seropositiviteten var vedvarende op til månded 12. GMT syntes at være lavere i gruppen med hiv-inficerede (ikke overlappende 95 % konfidensinterval). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke. Funktionelle antistoffer blev ikke målt. Der findes ingen oplysninger om beskyttelse mod persisterende infektion eller præmaligne celleforandringer blandt hiv-inficerede kvinder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akut og gentagne doser, lokal tolerance, fertilitet, samt for embryo-/foster- og postnatal-toksicitet (til og med afslutningen af ammeperioden).

Serologiske data fra rotter tyder på, at anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistoffer overføres via modermælk i ammeperioden. Det er dog uvist, om vaccineinducerede antistoffer udskilles i humant modermælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid (NaCl)
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH_2PO_4, 2 H_2O)
Vand til injektionsvæsker

Vedrørende adjuvans, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Cervarix skal administreres umiddelbart efter, at det er taget ud af køleskab.

Der er dog påvist stabilitet ved opbevaring uden for køleskab i op til 3 dage ved temperaturer mellem 8 ºC og 25 ºC eller i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 ºC og 37 ºC. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med prop (butylgummi) med eller uden kanyler.

Pakningsstørrelser på 1 og 10 fyldt injektionssprøjte med eller uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

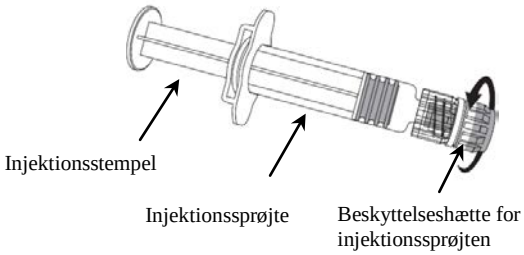
Der kan forekomme et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag på overfladen ved opbevaring af den fyldte injektionssprøjte. Det er ikke et tegn på nedbrydning.

Indholdet i den fyldte injektionssprøjte skal forud for administration inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende både før og efter omrystning.
Ved observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

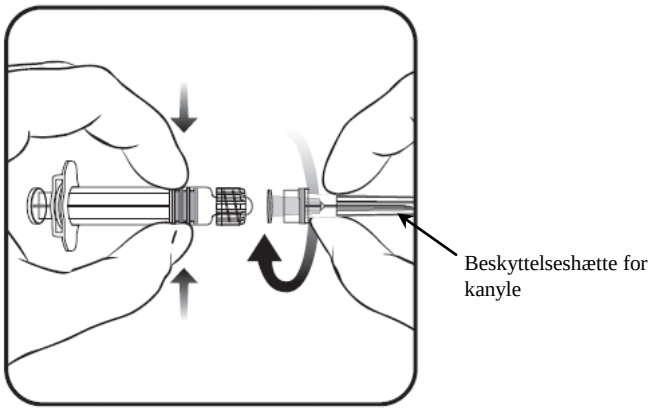
Instruktion for administration af vaccine i fyldt injektionssprøjte

1. Hold **injektionssprøjten** i den ene hånd (undgå at holde på injektionsstemplet) og skru beskyttelseshætten af ved at dreje den mod uret.



2. Kanylen sættes på injektionssprøjten ved at skrue kanylen med uret, indtil man har en fornemmelse af, at den låser.

3. Fjern beskyttelseshætten fra kanylen. Den kan være lidt stram.



4. Administrer vaccinen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B1330 Rixensart, Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2007
Dato for seneste fornyelse: 17. september 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ENKELTDOSISHÆTTEGLAS, PAKNINGSSTØRRELSER PÅ 1, 10, 100

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cervarix injektionsvæske, suspension
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

HPV-type 16 L1-protein[1,2]	20 mikrogram
HPV-type 18 L1-protein[1,2]	20 mikrogram

[1]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[2]	50 mikrogram
[2]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
1 hætteglas
1 dosis (0,5 ml)

10 hætteglas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

100 hætteglas
100 x 1 dosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.
Omrystes før brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/419/001 – Pakningstørrelse på 1
EU/1/07/419/002 – Pakningstørrelse på 10
EU/1/07/419/003 – Pakningstørrelse på 100

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
FLERDOSISHÆTTEGLAS, PAKNINGSSTØRRELSER PÅ 1, 10, 100

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cervarix injektionsvæske, suspension, flerdosisbeholder.
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

HPV-type 16 L1-protein[1,2]	20 mikrogram
HPV-type 18 L1-protein[1,2]	20 mikrogram

[1]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[2]	50 mikrogram
[2]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
1 hætteglas
2 doser (1 ml)

10 hætteglas
10 x 2 doser (1 ml)

100 hætteglas
100 x 2 doser (1 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.
Omrystes før brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal anvendes straks efter anbrud eller opbevares i køleskab i op til 6 timer

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/419/010 – Pakningstørrelse på 1
EU/1/07/419/011 – Pakningstørrelse på 10
EU/1/07/419/012 – Pakningstørrelse på 100

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED OG UDEN KANYLER, PAKNINGSSTØRRELSER PÅ 1, 10

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cervarix injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

HPV-type 16 L1-protein[1,2]	20 mikrogram
HPV-type 18 L1-protein[1,2]	20 mikrogram

[1]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[2]	50 mikrogram
[2]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
1 fyldt injektionssprøjte
1 dosis (0,5 ml)

10 fyldte injektionssprøjter
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 fyldt injektionssprøjte + 1 kanyle
1 dosis (0,5 ml)

10 fyldte injektionssprøjter + 10 kanyler
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 fyldt injektionssprøjte + 2 kanyler
1 dosis (0,5 ml)

10 fyldte injektionssprøjter + 20 kanyler
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.
Omrystes før brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/419/008 – pakningsstørrelse på 1 uden kanyle
EU/1/07/419/009 – pakningsstørrelse på 10 uden kanyler
EU/1/07/419/004 – pakningsstørrelse på 1 med 1 kanyle
EU/1/07/419/006 – pakningsstørrelse på 10 med 10 kanyler
EU/1/07/419/005 – pakningsstørrelse på 1 med 2 kanyler
EU/1/07/419/007 – pakningsstørrelse på 10 med 20 kanyler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL ENKELTDOSISHÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cervarix
Injektionsvæske, suspension

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL FLERDOSISHÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cervarix
Injektionsvæske, suspension

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 doser (1 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cervarix
Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cervarix injektionsvæske, suspension
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du bliver vaccineret, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Cervarix
3. Sådan gives Cervarix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cervarix er en vaccine, der beskytter fra 9-års alderen mod sygdomme forårsaget af infektion med humant papillomvirus (HPV).

Disse sygdomme inkluderer:
- livmoderhalskræft (kræft i livmoderhalsen, dvs. den nederste del af livmoderen) og analkræft (kræft ved endetarmsåbningen og analkanalen, som er de nederste få cm af tarmkanalen mellem endetarmen og endetarmsåbningen).
- forstadier til kræft i livmoderhalsen og endetarmsåbningen/analkanalen (celleforandringer i livmoderhalsen, i de ydre kønsorganer hos kvinder, i skeden og i endetarmsåbningen/analkanalen, som kan udvikle sig til kræft).

De typer af humant papillomvirus (HPV), som er i vaccinen (HPV-type 16 og 18), er ansvarlige for ca. 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft, 90 % af tilfældene af analkræft, 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer hos kvinder og i skeden, og 78 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i endetarmsåbningen. Også andre HPV-typer kan forårsage kræft i endetarmsåbningen/analkanalen og kønsorganerne. Cervarix beskytter ikke mod alle HPV-typer.

Når en kvinde vaccineres med Cervarix, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) danne antistoffer mod HPV-type 16 og 18. Det er påvist i kliniske undersøgelser, at Cervarix beskytter kvinder i alderen fra 15 år og derover mod sygdomme, som skyldes HPV. Cervarix stimulerer også dannelsen af antistoffer hos piger i alderen fra 9-14 år.

Cervarix smitter ikke og kan derfor ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

Cervarix bruges ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme, som allerede er tilstede i kroppen på vaccinationstidspunktet.

Cervarix skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du får Cervarix

Du må ikke få Cervarix:

- hvis du er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet i punkt 6). Kløende hududslæt, åndenød og hævelse af ansigt og tunge kan være tegn på en overfølsomhedsreaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Cervarix
- hvis du har blødningsforstyrrelser eller let får blå mærker
- hvis du har en sygdom, som f.eks. hiv-infektion, der nedsætter modstandskraften over for infektioner
- hvis du har en alvorlig infektion med høj feber. Det kan være nødvendigt at udskyde vaccinationen, til du er rask igen. En lettere infektion som f.eks. forkølelse bør ikke være noget problem, men tal med lægen, inden du bliver vaccineret.

Besvimelse kan opstå (overvejende hos unge) efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som det gælder for alle andre vacciner, giver Cervarix ikke nødvendigvis alle, som bliver vaccineret, fuld beskyttelse.

Cervarix beskytter ikke mod sygdom forårsaget af HPV-type 16 eller 18, hvis du på vaccinationstidspunktet allerede har en infektion med HPV-type 16 eller 18.

Selvom vaccination beskytter dig mod livmoderhalskræft, erstatter det ikke de rutinemæssige screeningsundersøgelser af livmoderhalsen. Du skal fortsat følge din læges råd om livmoderhalsprøver (smear/Pap-test; en test som påviser evt. celleforandringer i livmoderhalsen forårsaget af en HPV-infektion), samt om forebyggende og beskyttende foranstaltninger.

Da Cervarix ikke beskytter mod alle typer af humant papillomvirus, bør relevant forebyggende beskyttelse mod HPV og seksuelt overførte sygdomme fortsat anvendes.

Cervarix beskytter ikke mod sygdomme, som ikke skyldes humant papillomvirus.

Brug af anden medicin sammen med Cervarix
Cervarix kan gives samtidig med en kombineret boostervaccine mod difteri (d), stivkrampe (tetanus, T) og kighoste [acellulær] (pa) og eventuelt polio (inaktiveret polio-virus, IPV), (dTpa-, dTpa-IPV-vacciner) eller samtidig med en kombinationsvaccine mod hepatitis A og hepatitis B (Twinrix) eller en hepatitis B-vaccine (Engerix-B). Hvis vaccinerne gives samtidig, skal hver vaccine gives på forskellige indsprøjtningssteder (et andet sted på kroppen, f.eks. i hver sin arm).

Cervarix vil muligvis ikke have en optimal virkning, hvis den gives sammen med medicin, der svækker immunforsvaret.

Kliniske undersøgelser har vist, at Cervarix' beskyttende virkning ikke svækkes ved samtidig indtagelse af orale præventionsmidler (f.eks. p-piller).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, eller hvis du for nylig er blevet vaccineret med en anden vaccine.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Hvis du er gravid, hvis du bliver gravid i løbet af vaccinationsprogrammet, eller hvis du planlægger at blive gravid, anbefales det at udskyde vaccinationen, til graviditeten er afsluttet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er usandsynligt, at Cervarix påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må dog ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas.

Cervarix indeholder natriumchlorid
Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Cervarix

Sådan gives vaccinen
Lægen eller sygeplejersken vil give Cervarix som en injektion i overarmsmusklen.

Dosis
Cervarix er beregnet til brug hos personer på 9 år og opefter.

Antallet af injektioner, som du skal have, afhænger af din alder på tidspunktet for den første injektion.

<u>Hvis du er mellem 9 og 14 år</u>

Skal du have 2 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag
Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter den første injektion

<u>Hvis du er 15 år eller derover</u>

Skal du have 3 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag
Anden injektion: 1 måned efter den første injektion
Tredje injektion: 6 måneder efter den første injektion

Hvis det er nødvendigt, kan man afvige fra vaccinationsprogrammet. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Når Cervarix er givet som første dosis, anbefales det at fortsætte med Cervarix (og ikke en anden vaccine mod HPV) i hele vaccinationsprogrammet.

Cervarix anbefales ikke til piger under 9 år.

Vaccinen må aldrig gives i en blodåre.

Hvis du har glemt en vaccination
Det er vigtigt, at du følger lægens eller sygeplejerskens instruktion mht. opfølgende vaccinationsbesøg. Hvis du glemmer at komme til efterfølgende vaccination på den aftalte tid, skal du spørge lægen til råds.

Hvis du ikke afslutter det fulde vaccinationsprogram (to eller tre vaccinationer afhængigt af din alder ved første vaccination), er det ikke sikkert, at du får den fulde virkning og beskyttelse af vaccinen.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger blev set i kliniske studier med Cervarix:

♦ Meget almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):
- smerte og ubehag ved injektionssted
- rødme eller hævelse ved injektionssted
- hovedpine
- muskelsmerter, muskelømhed eller svaghed (som ikke skyldes motion)
- træthed.

♦ Almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mindre end 1 ud af 10 vaccinationer, men ved mere end 1 ud af 100 vaccinationer):
- mave-tarm-symptomer herunder kvalme, opkast, diaré og mavesmerter
- kløe, rødt hududslæt, nældefeber
- ledsmerter
- feber (38 °C eller derover).

♦ Ikke almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mindre end 1 ud af 100 vaccinationer, men ved mere end 1 ud af 1.000 vaccinationer):
- infektion i de øvre luftveje (infektion i næse, hals eller luftrør)
- svimmelhed
- andre reaktioner på injektionsstedet, som en hård knude, prikkende eller sovende fornemmelse i huden.

Følgende bivirkninger er set efter markedsføringen af Cervarix:

- overfølsomhedsreaktioner. Disse har følgende kendetegn:
  kløende udslæt på hænder og fødder
  hævelse af øjne og ansigt
  åndenød eller synkebesvær
  pludseligt blodtryksfald og tab af bevidsthed.
  Disse bivirkninger optræder oftest inden klinikken forlades. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal lægen straks kontaktes.
- hævede kirtler i hals, armhule eller lyske
- besvimelse, som kan være ledsaget af rysten eller stivhed.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne vaccine efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cervarix indeholder:

- Aktive stoffer:

Humant papillomvirus[1] type 16 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] type 18 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram

[1]Humant papillomvirus = HPV

[2]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

[4]L1-protein i form af ikke-smitsom viruslignende partikel (VLP) produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med brug af et Baculovirussystem, som anvender Hi-5 Rix4446 celler fra insektet *Trichoplusia ni*.

- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid (NaCl), natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH_2PO_4, 2 H_2O), vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Injektionsvæske, suspension.

Cervarix er en uklar, hvid suspension.

Cervarix fås i pakninger med 1, 10 og 100 hætteglas hver indeholdende 1 dosis (0,5 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

gskcyprus@gsk.com

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

info.produkt@gsk.com

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Cervarix skal administreres umiddelbart efter, at den er taget ud af køleskab. Der er dog påvist stabilitet ved opbevaring uden for køleskab i op til 3 dage ved temperaturer mellem 8 ºC og 25 ºC og i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 ºC og 37 ºC. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

Et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag ovenpå kan ses efter opbevaring af hætteglasset. Det er ikke et tegn på nedbrydelse.

Indholdet i hætteglasset skal forud for administration inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende både før og efter omrystning.
Ved observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cervarix injektionsvæske, suspension, flerdosisbeholder
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du bliver vaccineret, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Cervarix
3. Sådan gives Cervarix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cervarix er en vaccine, der beskytter fra 9-års alderen mod sygdomme forårsaget af infektion med humant papillomvirus (HPV).

Disse sygdomme inkluderer:
- livmoderhalskræft (kræft i livmoderhalsen, dvs. den nederste del af livmoderen) og analkræft (kræft ved endetarmsåbningen og analkanalen som er de nederste få cm af tarmkanalen mellem endetarmen og endetarmsåbningen).
- forstadier til kræft i livmoderhalsen og endetarmsåbningen/analkanalen (celleforandringer i livmoderhalsen, i de ydre kønsorganer hos kvinder, i skeden og i endetarmsåbningen/analkanalen, som kan udvikle sig til kræft).

De typer af humant papillomvirus (HPV), som er i vaccinen (HPV-type 16 og 18), er ansvarlige for ca. 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft, 90 % af tilfældene af analkræft, 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer hos kvinder og i skeden, og 78 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i endetarmsåbningen. Også andre HPV-typer kan forårsage kræft i endetarmsåbningen/analkanalen og kønsorganerne. Cervarix beskytter ikke mod alle HPV-typer.

Når en kvinde vaccineres med Cervarix, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) danne antistoffer mod HPV-type 16 og 18. Det er påvist i kliniske undersøgelser, at Cervarix beskytter kvinder i alderen fra 15 år og derover mod sygdomme, som skyldes HPV. Cervarix stimulerer også dannelsen af antistoffer hos piger i alderen fra 9-14 år.

Cervarix smitter ikke og kan derfor ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

Cervarix bruges ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme, som allerede er tilstede i kroppen på vaccinationstidspunktet.

Cervarix skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du får Cervarix

Du må ikke få Cervarix:

- hvis du er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet i punkt 6). Kløende hududslæt, åndenød og hævelse af ansigt og tunge kan være tegn på en overfølsomhedsreaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Cervarix
- hvis du har blødningsforstyrrelser eller let får blå mærker
- hvis du har en sygdom, som f.eks. hiv-infektion, der nedsætter modstandskraften over for infektioner
- hvis du har en alvorlig infektion med høj feber. Det kan være nødvendigt at udskyde vaccinationen, til du er rask igen. En lettere infektion som f.eks. forkølelse bør ikke være noget problem, men tal med lægen, inden du bliver vaccineret.

Besvimelse kan opstå (overvejende hos unge) efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som det gælder for alle andre vacciner, giver Cervarix ikke nødvendigvis alle, som bliver vaccineret, fuld beskyttelse.

Cervarix beskytter ikke mod sygdom forårsaget af HPV-type 16 eller 18, hvis du på vaccinationstidspunktet allerede har en infektion med HPV-type 16 eller 18.

Selvom vaccination beskytter dig mod livmoderhalskræft, erstatter det ikke de rutinemæssige screeningsundersøgelser af livmoderhalsen. Du skal fortsat følge din læges råd om livmoderhalsprøver (smear/Pap-test; en test som påviser evt. celleforandringer i livmoderhalsen forårsaget af en HPV-infektion), samt om forebyggende og beskyttende foranstaltninger.

Da Cervarix ikke beskytter mod alle typer af humant papillomvirus, bør relevant forebyggende beskyttelse mod HPV og seksuelt overførte sygdomme fortsat anvendes.

Cervarix beskytter ikke mod sygdomme, som ikke skyldes humant papillomvirus.

Brug af anden medicin sammen med Cervarix
Cervarix kan gives samtidig med en kombineret boostervaccine mod difteri (d), stivkrampe (tetanus, T) og kighoste [acellulær] (pa) og eventuelt polio (inaktiveret polio-virus, IPV), (dTpa-, dTpa-IPV-vacciner) eller samtidig med en kombinationsvaccine mod hepatitis A og hepatitis B (Twinrix) eller en hepatitis B-vaccine (Engerix-B). Hvis vaccinerne gives samtidig, skal hver vaccine gives på forskellige indsprøjtningssteder (et andet sted på kroppen, f.eks. i hver sin arm).

Cervarix vil muligvis ikke have en optimal virkning, hvis den gives sammen med medicin, der svækker immunforsvaret.

Kliniske undersøgelser har vist, at Cervarix' beskyttende virkning ikke svækkes ved samtidig indtagelse af orale præventionsmidler (f.eks. p-piller).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, eller hvis du for nylig er blevet vaccineret med en anden vaccine.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Hvis du er gravid, hvis du bliver gravid i løbet af vaccinationsprogrammet, eller hvis du planlægger at blive gravid, anbefales det at udskyde vaccinationen, til graviditeten er afsluttet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er usandsynligt, at Cervarix påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må dog ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas.

Cervarix indeholder natriumchlorid
Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Cervarix

Sådan gives vaccinen
Lægen eller sygeplejersken vil give Cervarix som en injektion i overarmsmusklen.

Dosis
Cervarix er beregnet til brug hos personer på 9 år og opefter.

Antallet af injektioner, som du skal have, afhænger af din alder på tidspunktet for den første injektion.

<u>Hvis du er mellem 9 og 14 år</u>

Skal du have 2 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag
Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter den første injektion

<u>Hvis du er 15 år eller derover</u>

Skal du have 3 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag
Anden injektion: 1 måned efter den første injektion
Tredje injektion: 6 måneder efter den første injektion

Hvis det er nødvendigt, kan man afvige fra vaccinationsprogrammet. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Når Cervarix er givet som første dosis, anbefales det at fortsætte med Cervarix (og ikke en anden vaccine mod HPV) i hele vaccinationsprogrammet.

Cervarix anbefales ikke til piger under 9 år.

Vaccinen må aldrig gives i en blodåre.

Hvis du har glemt en vaccination
Det er vigtigt, at du følger lægens eller sygeplejerskens instruktion mht. opfølgende vaccinationsbesøg. Hvis du glemmer at komme til efterfølgende vaccination på den aftalte tid, skal du spørge lægen til råds.

Hvis du ikke afslutter det fulde vaccinationsprogram (to eller tre vaccinationer afhængigt af din alder ved første vaccination), er det ikke sikkert, at du får den fulde virkning og beskyttelse af vaccinen.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger blev set i kliniske studier med Cervarix:

♦ Meget almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):
- smerte og ubehag ved injektionssted
- rødme eller hævelse ved injektionssted
- hovedpine
- muskelsmerter, muskelømhed eller svaghed (som ikke skyldes motion)
- træthed.

♦ Almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mindre end 1 ud af 10 vaccinationer, men ved mere end 1 ud af 100 vaccinationer):
- mave-tarm-symptomer herunder kvalme, opkast, diaré og mavesmerter
- kløe, rødt hududslæt, nældefeber
- ledsmerter
- feber (38 °C eller derover).

♦ Ikke almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mindre end 1 ud af 100 vaccinationer, men ved mere end 1 ud af 1.000 vaccinationer):
- infektion i de øvre luftveje (infektion i næse, hals eller luftrør)
- svimmelhed
- andre reaktioner på injektionsstedet, som en hård knude, prikkende eller sovende fornemmelse i huden.

Følgende bivirkninger er set efter markedsføringen af Cervarix:

- overfølsomhedsreaktioner. Disse har følgende kendetegn:
  kløende udslæt på hænder og fødder
  hævelse af øjne og ansigt
  åndenød eller synkebesvær
  pludseligt blodtryksfald og tab af bevidsthed.
  Disse bivirkninger optræder oftest inden klinikken forlades. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal lægen straks kontaktes.
- hævede kirtler i hals, armhule eller lyske
- besvimelse, som kan være ledsaget af rysten eller stivhed.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne vaccine efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen bør bruges straks efter udtag fra hætteglasset. Hvis vaccinen ikke anvendes straks, skal den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Vaccinen skal kasseres, hvis den ikke er anvendt inden 6 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cervarix indeholder:

- Aktive stoffer:

Humant papillomvirus[1] type 16 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] type 18 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram

[1]Humant papillomvirus = HPV

[2]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

[4]L1-protein i form af ikke-smitsom viruslignende partikel (VLP) produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med brug af et Baculovirussystem, som anvender Hi-5 Rix4446 celler fra insektet *Trichoplusia ni*.

- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid (NaCl), natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH_2PO_4, 2 H_2O), vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Injektionsvæske, suspension.

Cervarix er en uklar, hvid suspension.

Cervarix fås i pakninger med 1, 10 og 100 hætteglas hver indeholdende 2 doser (1 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Cervarix skal administreres umiddelbart efter, at den er taget ud af køleskab. Der er dog påvist stabilitet ved opbevaring uden for køleskab i op til 3 dage ved temperaturer mellem 8 ºC og 25 ºC og i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 ºC og 37 ºC. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

Et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag ovenpå kan ses efter opbevaring af hætteglasset. Det er ikke et tegn på nedbrydelse.

Indholdet i hætteglasset skal forud for administration inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende både før og efter omrystning.
Ved observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

Ved brug af flerdosisbeholdere, skal hver dosis (0,5 ml) udtages med en steril kanyle og injektionssprøjte. Nødvendige forholdsregler skal tages for at undgå kontaminering.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cervarix injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Human papillomvirusvaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du bliver vaccineret, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Cervarix
3. Sådan gives Cervarix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cervarix er en vaccine, der beskytter fra 9-års alderen mod sygdomme forårsaget af infektion med humant papillomvirus (HPV).

Disse sygdomme inkluderer:
- livmoderhalskræft (kræft i livmoderhalsen, dvs. den nederste del af livmoderen) og analkræft (kræft ved endetarmsåbningen og analkanalen som er de nederste få cm af tarmkanalen mellem endetarmen og endetarmsåbningen).
- forstadier til kræft i livmoderhalsen og endetarmsåbningen/analkanalen (celleforandringer i livmoderhalsen, i de ydre kønsorganer hos kvinder, i skeden og i endetarmsåbningen/analkanalen, som kan udvikle sig til kræft).

De typer af humant papillomvirus (HPV), som er i vaccinen (HPV-type 16 og 18), er ansvarlige for ca. 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft, 90 % af tilfældene af analkræft, 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer hos kvinder og i skeden, og 78 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i endetarmsåbningen. Også andre HPV-typer kan forårsage kræft i endetarmsåbningen/analkanalen og kønsorganerne. Cervarix beskytter ikke mod alle HPV-typer.

Når en kvinde vaccineres med Cervarix, vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) danne antistoffer mod HPV-type 16 og 18. Det er påvist i kliniske undersøgelser, at Cervarix beskytter kvinder i alderen fra 15 år og derover mod sygdomme, som skyldes HPV. Cervarix stimulerer også dannelsen af antistoffer hos piger i alderen fra 9-14 år.

Cervarix smitter ikke og kan derfor ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

Cervarix bruges ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme, som allerede er tilstede i kroppen på vaccinationstidspunktet.

Cervarix skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du får Cervarix

Du må ikke få Cervarix:

- hvis du er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet i punkt 6). Kløende hududslæt, åndenød og hævelse af ansigt og tunge kan være tegn på en overfølsomhedsreaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Cervarix
- hvis du har blødningsforstyrrelser eller let får blå mærker
- hvis du har en sygdom, som f.eks. hiv-infektion, der nedsætter modstandskraften over for infektioner
- hvis du har en alvorlig infektion med høj feber. Det kan være nødvendigt at udskyde vaccinationen, til du er rask igen. En lettere infektion som f.eks. forkølelse bør ikke være noget problem, men tal med lægen, inden du bliver vaccineret.

Besvimelse kan opstå (overvejende hos unge) efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som det gælder for alle andre vacciner, giver Cervarix ikke nødvendigvis alle, som bliver vaccineret, fuld beskyttelse.

Cervarix beskytter ikke mod sygdom forårsaget af HPV-type 16 eller 18, hvis du på vaccinationstidspunktet allerede har en infektion med HPV-type 16 eller 18.

Selvom vaccination beskytter dig mod livmoderhalskræft, erstatter det ikke de rutinemæssige screeningsundersøgelser af livmoderhalsen. Du skal fortsat følge din læges råd om livmoderhalsprøver (smear/Pap-test; en test som påviser evt. celleforandringer i livmoderhalsen forårsaget af en HPV-infektion), samt om forebyggende og beskyttende foranstaltninger.

Da Cervarix ikke beskytter mod alle typer af humant papillomvirus, bør relevant forebyggende beskyttelse mod HPV og seksuelt overførte sygdomme fortsat anvendes.

Cervarix beskytter ikke mod sygdomme, som ikke skyldes humant papillomvirus.

Brug af anden medicin sammen med Cervarix
Cervarix kan gives samtidig med en kombineret boostervaccine mod difteri (d), stivkrampe (tetanus, T) og kighoste [acellulær] (pa) og eventuelt polio (inaktiveret polio-virus, IPV), (dTpa-, dTpa-IPV-vacciner) eller samtidig med en kombinationsvaccine mod hepatitis A og hepatitis B (Twinrix) eller en hepatitis B-vaccine (Engerix-B). Hvis vaccinerne gives samtidig, skal hver vaccine gives på forskellige indsprøjtningssteder (et andet sted på kroppen f.eks. i hver sin arm).

Cervarix vil muligvis ikke have en optimal virkning, hvis den gives sammen med medicin, der svækker immunforsvaret.

Kliniske undersøgelser har vist, at Cervarix' beskyttende virkning ikke svækkes ved samtidig indtagelse af orale præventionsmidler (f.eks. p-piller).

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, eller hvis du for nylig er blevet vaccineret med en anden vaccine.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Hvis du er gravid, hvis du bliver gravid i løbet af vaccinationsprogrammet, eller hvis du planlægger at blive gravid, anbefales det at udskyde vaccinationen, til graviditeten er afsluttet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er usandsynligt, at Cervarix påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må dog ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas.

Cervarix indeholder natriumchlorid
Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Cervarix

Sådan gives vaccinen
Lægen eller sygeplejersken vil give Cervarix som en injektion i overarmsmusklen.

Dosis
Cervarix er beregnet til brug hos personer på 9 år og opefter.

Antallet af injektioner, som du skal have, afhænger af din alder på tidspunktet for den første injektion.

<u>Hvis du er mellem 9 og 14 år</u>

Skal du have 2 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag
Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter den første injektion

<u>Hvis du er 15 år eller derover</u>

Skal du have 3 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag
Anden injektion: 1 måned efter den første injektion
Tredje injektion: 6 måneder efter den første injektion

Hvis det er nødvendigt, kan man afvige fra vaccinationsprogrammet. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Når Cervarix er givet som første dosis, anbefales det at fortsætte med Cervarix (og ikke en anden vaccine mod HPV) i hele vaccinationsprogrammet.

Cervarix anbefales ikke til piger under 9 år.

Vaccinen må aldrig gives i en blodåre.

Hvis du har glemt en vaccination
Det er vigtigt, at du følger lægens eller sygeplejerskens instruktion mht. opfølgende vaccinationsbesøg. Hvis du glemmer at komme til efterfølgende vaccination på den aftalte tid, skal du spørge lægen til råds.

Hvis du ikke afslutter det fulde vaccinationsprogram (to eller tre vaccinationer afhængigt af din alder ved første vaccination), er det ikke sikkert, at du får den fulde virkning og beskyttelse af vaccinen.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger blev set i kliniske studier med Cervarix:

- ♦ Meget almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):
  - smerte og ubehag ved injektionssted
  - rødme eller hævelse ved injektionssted
  - hovedpine
  - muskelsmerter, muskelømhed eller svaghed (som ikke skyldes motion)
  - træthed.

- ♦ Almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mindre end 1 ud af 10 vaccinationer, men ved mere end 1 ud af 100 vaccinationer):
  - mave-tarm-symptomer herunder kvalme, opkast, diaré og mavesmerter
  - kløe, rødt hududslæt, nældefeber
  - ledsmerter
  - feber (38 °C eller derover).

- ♦ Ikke almindelige (bivirkninger, som kan forekomme ved mindre end 1 ud af 100 vaccinationer, men ved mere end 1 ud af 1.000 vaccinationer):
  - infektion i de øvre luftveje (infektion i næse, hals eller luftrør)
  - svimmelhed
  - andre reaktioner på injektionsstedet som en hård knude, prikkende eller sovende fornemmelse i huden.

Følgende bivirkninger er set efter markedsføringen af Cervarix:

- overfølsomhedsreaktioner. Disse har følgende kendetegn:
  kløende udslæt på hænder og fødder
  hævelse af øjne og ansigt
  åndenød eller synkebesvær
  pludseligt blodtryksfald og tab af bevidsthed.
  Disse bivirkninger optræder oftest inden klinikken forlades. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal lægen straks kontaktes.
- hævede kirtler i hals, armhule eller lyske
- besvimelse, som kan være ledsaget af rysten eller stivhed.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne vaccine efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cervarix indeholder:

- Aktive stoffer:

Humant papillomvirus[1] type 16 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] type 18 L1-protein[2,3,4]	20 mikrogram

[1]Humant papillomvirus = HPV

[2]adjuveret med AS04 indeholdende:

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} totalt

[4]L1-protein i form af ikke-smitsom viruslignende partikel (VLP) produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med brug af et Baculovirussystem, som anvender Hi-5 Rix4446 celler fra insektet *Trichoplusia ni*.

- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid (NaCl), natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH_2PO_4, 2 H_2O), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Cervarix er en uklar, hvid suspension.

Cervarix fås i fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) med og uden kanyler i pakningsstørrelser på 1 og 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Cervarix skal administreres umiddelbart efter, at den er taget ud af køleskab. Der er dog påvist stabilitet ved opbevaring uden for køleskab i op til 3 dage ved temperaturer mellem 8 ºC og 25 ºC og i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 ºC og 37 ºC. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

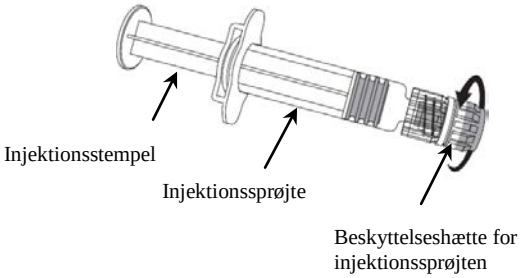
Et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag ovenpå kan ses efter opbevaring af injektionssprøjten. Det er ikke et tegn på nedbrydelse.

Indholdet i injektionssprøjten skal forud for administration inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende både før og efter omrystning.
Ved observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

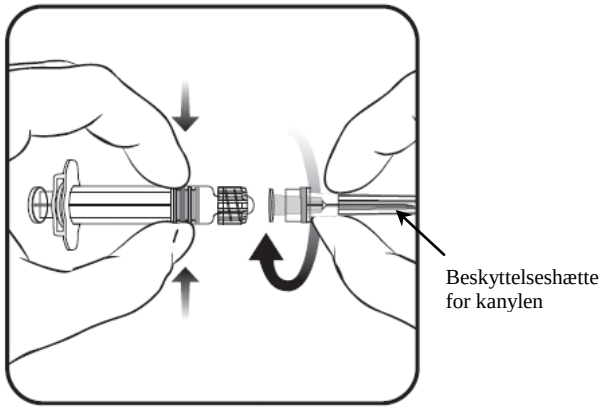
Instruktion for administration af vaccine i fyldt injektionssprøjte

1. Hold **injektionssprøjten** i den ene hånd (undgå at holde på injektionsstemplet) og skru beskyttelseshætten af ved at dreje den mod uret.



2. Kanylen sættes på injektionssprøjten ved at skrue kanylen med uret, indtil man har en fornemmelse af, at den låser.

3. Fjern beskyttelseshætten fra kanylen. Den kan være lidt stram.



4. Administrer vaccinen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.