

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

¹Humant papillomvirus = HPV

²adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogram
-------------------------------------------------------------------	--------------

³ adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ totalt
---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

⁴L1 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 booster-dosis 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 kanyllestik. 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 manifesterede 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 booster-dosis 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 immunsuppressiv 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 immunoglobulin eller blodderivater i 3 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

Anvendelse sammen med andre vacciner

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 antistofresponsen 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

Virksomheden 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 ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ 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-infektøs rekombinant vaccine fremstillet i en højtopenret 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 tilfældene 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

Virkingen 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 onkogen 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 neoplasia (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 hos kvinder i alderen 15 til 25 år.

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 vaccins 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 associeret 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

	<i>End-of-study analyse</i> ⁽³⁾				% Effekt (95 % CI)
	Cervarix		Kontrol		
	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 konfidensintervallet 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 effekt af Cervarix er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk fase III-studie (HPV-015) med 5.778 kvinder i alderen 26-72 år (median: 37,0 år). Studiet blev udført i Nordamerika, Latinamerika, Asien og Stillehavsområdet og Europa. Den endelige analyse blev udført ved afslutningen af studiet, som var 7 år efter 1. vaccination.

Det primære endepunkt var en kombination af et virologisk og et histopatologisk endepunkt: HPV-16/18 relateret 6-måneders persisterende infektion og/eller CIN1+.

De primære analyser af effekten blev udført på ATP-kohorten for effekt og på TVC-kohorten, hvilket inkluderede en delgruppe af op til 15 % af kvinderne med en anamnese med HPV-associeret infektion eller sygdom (defineret som to eller flere på hinanden følgende abnorme celleprøver, abnorm kolposkopi, eller biopsi, eller behandling af livmoderhalsen efter fund af abnorm celleprøve eller kolposkopi). Ved at inkludere denne delgruppe af kvinder, var det muligt at vurdere profylaktisk effekt i en population, som menes at afspejle sammensætningen i den virkelige verden, da voksne kvinder er den aldersgruppe, der generelt er målrettet cervikal screening.

Effekten af vaccinen ved afslutningen af studiet, er opsummeret i den følgende tabel.

Der er ingen beviser for, om forebyggelse af pesisterende infektion, der varer i mindst 6 måneder, er en relevant surrogatmarkør for forebyggelse af cervixcancer hos kvinder i alderen 26 år eller derover.

Table 7: Effekt af vaccinen ved afslutningen af studie HPV-015

Endepunkt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrol	% Effekt (96,2 % CI)	Cervarix	Kontrol	% Effekt (96,2 % CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6-måneders PI og/eller CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8 % (43,8; 67,0)
6-måneders PI	6/1.815	67/1.786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3 % (51,4; 78,5)
6-måneders PI hos personer kun seropositive ved baseline	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7 % (6,3; 60,4)
Effekt af krydsbeskyttelse						
HPV-31 6-måneders PI	10/2.073	29/2.090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29 % (<0; 52,5)
HPV-45 6-måneders PI	9/2.106	30/2.088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal inkluderede personer i hver gruppe n= antal personer som rapporterte mindst et tilfælde i hver gruppe 6-måneders PI = 6-måneders persisterende infektion CI = konfidens interval ASC-US= atypia af pladeepitel af usikker betydning (abnorm cytologi) ⁽¹⁾ 3 vaccinedoser, DNA-negative og seronegative ved måned 0 (med mindre det er specificeret) 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 (med mindre det er specificeret) ved måned 0. Inklusive 15 % af personer med HPV-infektion i anamnesen.						

Effekt overfor \geq ASC-US (abnorm cytologi) forbundet med ikke-vaccine onkogene typer var 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt overfor CIN1+, uanset hvilken HPV-type der blev påvist ved læsionen, var 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Der er ikke evidens for beskyttelse mod sygdom forårsaget af HPV hos personer der er 25 år eller derover, som var DNA positive og/ eller med abnorm cytologi ved inkludering i studiet.

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 immunresponsen 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 immunresponsen 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 responsen 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. 470 personer (142 i alderen 15-25 år, 172 i alderen 26-45 år og 156 i alderen 46-55 år) som gennemførte HPV-014 studiet og modtog et 3-dosis vaccinationsprogram, blev fulgt i op til 10 år i forlængelsesstudiet HPV-060. Ti år efter administration af den første dosis var 100 % af personerne i gruppen 15-25 år, 99,2 % i gruppen 26-45 år og 96,3 % i gruppen 46-55 år stadig seropositive overfor HPV-16, og henholdsvis 99,2 %, 93,7 % og 83,3 % overfor HPV-18. For alle grupperne forblev GMT for HPV-16 og HPV-18 på henholdsvis mindst 5 til 32 gange og 3 til 14 gange over dem, der blev observeret hos kvinder, som selv havde bekæmpet en naturlig infektion for begge antigener.

Evidens for anamnestic 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 anamnestic 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. Immunresponsen efter 2 doser hos piger i alderen 9-14 år var non-inferiør i forhold til responsen 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.

Varighed af immunresponsen hos kvinder i alderen 26 år og derover

I et fase III-studie (HPV-015) med kvinder i alderen 26 år og derover, serokonverterede alle personerne en måned efter den tredje dosis. Ved måned 84, dvs. 78 måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsprogram, forblev henholdsvis 99,3 % og 95,9 % af de initielt seronegative kvinder seropositive for anti-HPV-16- og anti-HPV-18-antistof. 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 84.

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-inferiør 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 måned 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 persistierende 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 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

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 °C og 25 °C eller i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 °C og 37 °C. 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

¹Humant papillomvirus = HPV

²adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogram
-------------------------------------------------------------------	--------------

³ adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ totalt
---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

⁴L1 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 booster-dosis 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 manifesterede 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 booster-dosis 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 immunsuppressiv 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 immunoglobulin eller blodderivater i 3 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

Anvendelse sammen med andre vacciner

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 antistofresponsen 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

Virksomheden 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 ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ 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 højtopenret 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 tilfældene 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

Virkingen 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 onkogen 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 neoplasia (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 hos kvinder i alderen 15 til 25 år.

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 vaccins 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 associeret 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

	<i>End-of-study analyse</i> ⁽³⁾				% Effekt (95 % CI)
	Cervarix		Kontrol		
	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 konfidensintervallet for vaccineffekten 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 effekt af Cervarix er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk fase III-studie (HPV-015) med 5.778 kvinder i alderen 26-72 år (median: 37,0 år). Studiet blev udført i Nordamerika, Latinamerika, Asien og Stillehavsområdet og Europa. Den endelige analyse blev udført ved afslutningen af studiet, som var 7 år efter 1. vaccination.

Det primære endepunkt var en kombination af et virologisk og et histopatologisk endepunkt: HPV-16/18 relateret 6-måneders persisterende infektion og/eller CIN1+. De primære analyser af effekten blev udført på ATP-kohorten for effekt og på TVC-kohorten, hvilket inkluderede en delgruppe af op til 15 % af kvinderne med en anamnese med HPV-associeret infektion eller sygdom (defineret som to eller flere på hinanden følgende abnorme celleprøver, abnorm kolposkopi, eller biopsi, eller behandling af livmoderhalsen efter fund af abnorm celleprøve eller kolposkopi). Ved at inkludere denne delgruppe af kvinder, var det muligt at vurdere profylaktisk effekt i en population, som menes at

afspejle sammensætningen i den virkelige verden, da voksne kvinder er den aldersgruppe, der generelt er målrettet cervikal screening.

Effekten af vaccinen ved afslutningen af studiet er opsummeret i den følgende tabel.

Der er ingen beviser for, om forebyggelse af pesisterende infektion, der varer i mindst 6 måneder, er en relevant surrogatmarkør for forebyggelse af cervixcancer hos kvinder i alderen 26 år eller derover.

Tabel 7: Effekt af vaccinen ved afslutningen af studie HPV-015

Endepunkt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrol	% Effekt (96,2 % CI)	Cervarix	Kontrol	% Effekt (96,2 % CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6-måneders PI og/eller CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8 % (43,8; 67,0)
6-måneders PI	6/1.815	67/1.786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3 % (51,4; 78,5)
6-måneders PI hos personer kun seropositive ved baseline	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7 % (6,3; 60,4)
Effekt af krydsbeskyttelse						
HPV-31 6-måneders PI	10/2.073	29/2.090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29 % (<0; 52,5)
HPV-45 6-måneders PI	9/2.106	30/2.088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal inkluderede personer i hver gruppe n= antal personer som rapporterte mindst et tilfælde i hver gruppe 6-måneders PI = 6-måneders persisterende infektion CI = konfidens interval ASC-US= atypia af pladeepitel af usikker betydning (abnorm cytologi) ⁽¹⁾ 3 vaccinedoser, DNA-negative og seronegative ved måned 0 (med mindre det er specificeret) 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 (med mindre det er specificeret) ved måned 0. Inklusive 15 % af personer med HPV-infektion i anamnesen.						

Effekt overfor \geq ASC-US (abnorm cytologi) forbundet med ikke-vaccine onkogene typer var 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt overfor CIN1+, uanset hvilken HPV-type der blev påvist ved læsionen, var 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Der er ikke evidens for beskyttelse mod sygdom forårsaget af HPV hos personer der er 25 år eller derover, som var DNA positive og/ eller med abnorm cytologi ved inkludering i studiet.

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 immunresponsen 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 immunresponsen 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 responsen 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. 470 personer (142 i alderen 15-25 år, 172 i alderen 26-45 år og 156 i alderen 46-55 år) som gennemførte HPV-014 studiet og modtog et 3-dosis vaccinationsprogram, blev fulgt i op til 10 år i forlængelsesstudiet HPV-060. Ti år efter administration af den første dosis var 100 % af personerne i gruppen 15-25 år, 99,2 % i gruppen 26-45 år og 96,3 % i gruppen 46-55 år stadig seropositive overfor HPV-16, og henholdsvis 99,2 %, 93,7 % og 83,3 % overfor HPV-18. For alle grupperne forblev GMT for HPV-16 og HPV-18 på henholdsvis mindst 5 til 32 gange og 3 til 14 gange over dem, der blev observeret hos kvinder, som selv havde bekæmpet en naturlig infektion for begge antigener.

Evidens for anamnestic 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 anamnestic 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. Immunresponsen efter 2 doser hos piger i alderen 9-14 år var non-inferiør i forhold til responsen 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.

Varighed af immunresponsen hos kvinder i alderen 26 år og derover

I et fase III-studie (HPV-015) med kvinder i alderen 26 år og derover, serokonverterede alle personerne en måned efter den tredje dosis. Ved måned 84, dvs. 78 måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsprogram, forblev henholdsvis 99,3 % og 95,9 % af de initielt seronegative kvinder seropositive for anti-HPV-16- og anti-HPV-18-antistof. Alle initielt seropositive kvinder forblev seropositive for både anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistof. Antistoftitrene var højest ved måned 7 og faldt derefter gradvist frem til måned 18 og stabiliserede sig derefter på et plateau frem til måned 84.

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-inferiør 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 måned 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 (NaH₂PO₄, 2 H₂O)
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 °C og 25 °C eller i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 °C og 37 °C. 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

¹Humant papillomvirus = HPV

²adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogram
-------------------------------------------------------------------	--------------

³ adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ totalt
---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

⁴L1 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 booster-dosis 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 kanyllestik. 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 manifesterede 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 booster-dosis 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 immunsuppressiv 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 immunoglobulin eller blodprodukter i 3 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

Anvendelse sammen med andre vacciner

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 antistofresponsen 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

Virksomheden 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 ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ 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 højtopenret 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 tilfældene 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

Virkingen 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 onkogen 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 neoplasia (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 hos kvinder i alderen 15 til 25 år.

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 vaccins 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 associeret 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

	<i>End-of-study analyse</i> ⁽³⁾				% Effekt (95 % CI)
	Cervarix		Kontrol		
	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 konfidensintervallet 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 effekt af Cervarix er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk fase III-studie (HPV-015) med 5.778 kvinder i alderen 26-72 år (median: 37,0 år). Studiet blev udført i Nordamerika, Latinamerika, Asien og Stillehavsområdet og Europa. Den endelige analyse blev udført, ved afslutningen af studiet, som var 7 år efter 1. vaccination.

Det primære endepunkt var en kombination af et virologisk og et histopatologisk endepunkt: HPV-16/18 relateret 6-måneders persisterende infektion og/eller CIN1+. De primære analyser af effekten blev udført på ATP-kohorten for effekt og på TVC-kohorten, hvilket inkluderede en delgruppe af op til 15 % af kvinderne med en anamnese med HPV-associeret infektion eller sygdom (defineret som to eller flere på hinanden følgende abnorme celleprøver, abnorm kolposkopi, eller biopsi, eller behandling af livmoderhalsen efter fund af abnorm celleprøve eller kolposkopi). Ved at inkludere denne delgruppe af kvinder, var det muligt at vurdere profylaktisk effekt i en population, som menes at

afspejle sammensætningen i den virkelige verden, da voksne kvinder er den aldersgruppe, der generelt er målrettet cervikal screening.

Effekten af vaccinen ved afslutningen af studiet, er opsummeret i den følgende tabel.

Der er ingen beviser for, om forebyggelse af pesisterende infektion, der varer i mindst 6 måneder, er en relevant surrogatmarkør for forebyggelse af cervixcancer hos kvinder i alderen 26 år eller derover.

Tabel 7: Effekt af vaccinen ved afslutningen af studie HPV-015

Endepunkt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrol	% Effekt (96,2 % CI)	Cervarix	Kontrol	% Effekt (96,2 % CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6-måneders PI og/eller CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8 % (43,8; 67,0)
6-måneders PI	6/1.815	67/1.786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3 % (51,4; 78,5)
6-måneders PI hos personer kun seropositive ved baseline	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7 % (6,3; 60,4)
Effekt af krydsbeskyttelse						
HPV-31 6-måneders PI	10/2.073	29/2.090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29 % (<0; 52,5)
HPV-45 6-måneders PI	9/2.106	30/2.088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal inkluderede personer i hver gruppe n= antal personer som rapporterte mindst et tilfælde i hver gruppe 6-måneders PI = 6-måneders persisterende infektion CI = konfidens interval ASC-US= atypia af pladeepitel af usikker betydning (abnorm cytologi) ⁽¹⁾ 3 vaccinedoser, DNA-negative og seronegative ved måned 0 (med mindre det er specificeret) 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 (med mindre det er specificeret) ved måned 0. Inklusive 15 % af personer med HPV-infektion i anamnesen.						

Effekt overfor \geq ASC-US (abnorm cytologi) forbundet med ikke-vaccine onkogene typer var 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt overfor CIN1+, uanset hvilken HPV-type der blev påvist ved læsionen, var 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Der er ikke evidens for beskyttelse mod sygdom forårsaget af HPV hos personer der er 25 år eller derover, som var DNA positive og/ eller med abnorm cytologi ved inkludering i studiet.

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 immunresponsen 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 immunresponsen 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 responsen 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. 470 personer (142 i alderen 15-25 år, 172 i alderen 26-45 år og 156 i alderen 46-55 år) som gennemførte HPV-014 studiet og modtog et 3 doser vaccinationsprogram, blev fulgt i op til 10 år i forlængelsesstudiet HPV-060. Ti år efter administration af den første dosis var 100 % af personerne i gruppen 15-25 år, 99,2 % i gruppen 26-45 år og 96,3 % i gruppen 46-55 år stadig seropositive overfor HPV-16, og henholdsvis 99,2 %, 93,7 % og 83,3 % overfor HPV-18.

For alle grupperne forblev GMT for HPV-16 og HPV-18 på henholdsvis mindst 5 til 32 gange og 3 til 14 gange over dem, der blev observeret hos kvinder, som selv havde bekæmpet en naturlig infektion for begge antigener.

Evidens for anamnestic 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 anamnestic 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. Immunresponsen efter 2 doser hos piger i alderen 9-14 år var non-inferiør i forhold til responsen 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.

Varighed af immunresponsen hos kvinder i alderen 26 år og derover

I et fase III-studie (HPV-015) med kvinder i alderen 26 år og derover, serokonverterede alle personerne en måned efter den tredje dosis. Ved måned 84, dvs. 78 måneder efter afslutningen af det fulde vaccinationsprogram, forblev henholdsvis 99,3 % og 95,9 % af de initielt seronegative kvinder seropositive for anti-HPV-16- og anti-HPV-18-antistof. 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 84.

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-inferiør 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 måned 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 persistierende 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 Hjælpstoffer

Natriumchlorid (NaCl)
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH₂PO₄, 2 H₂O)
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 °C og 25 °C eller i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 °C og 37 °C. 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

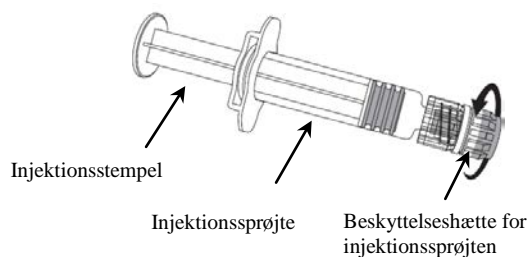
Der kan forekomme et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag på overfladen ved opbevaring af den fyldte injektionssprøjte. Det er ikke et tegn på nedbrydning.

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.

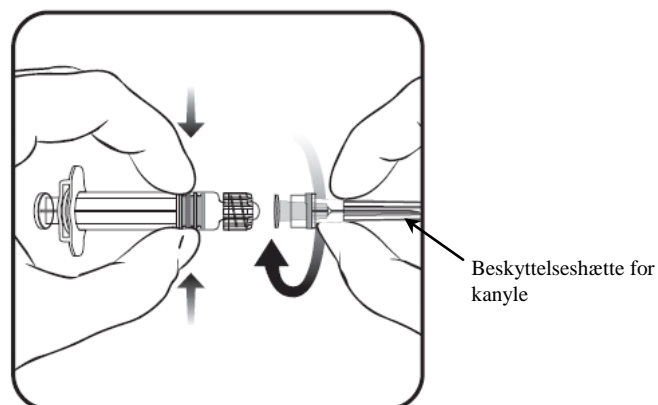
Instruktion for administration af vaccine i fyldt injektionssprøjte

1. Hold **injektionssprøjten** i den ene hånd (undgå at holde på injektionsstempet) 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. ETIKETERING

**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

¹adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -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, PAKNINGSTØRRELSER 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

¹adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -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 (PAKNINGSTØRRELSE)

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, PAKNINGSTØRRELSER 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

¹adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -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 (PAKNINGSTØRRELSE)

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 kanyler
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 kanyler
EU/1/07/419/009 – pakningsstørrelse på 10 uden kanyler
EU/1/07/419/004 – pakningsstørrelse på 1 med 1 kanyler
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 hepatitis B-vaccine (Engerix-B). Hvis vaccinerne gives samtidig, skal hver vaccine gives på forskellige indsprøjtningsteder (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.

Hvis du er mellem 9 og 14 år

Skal du have 2 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag

Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter den første injektion

Hvis du er 15 år eller derover

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

¹Humant papillomvirus = HPV

² adjuveret med AS04 indeholdende: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogram
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------

³ adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ totalt
---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

⁴L1-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 insektet *Trichoplusia ni*.

- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid (NaCl), natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH₂PO₄ · 2 H₂O), 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
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

gskcyprus@gsk.com

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: +44 (0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

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 °C og 25 °C og i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 °C og 37 °C. 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 hepatitis B-vaccine (Engerix-B). Hvis vaccinerne gives samtidig, skal hver vaccine gives på forskellige indsprøjtningsteder (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.

Hvis du er mellem 9 og 14 år

Skal du have 2 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag

Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter den første injektion

Hvis du er 15 år eller derover

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

¹Humant papillomvirus = HPV

²adjuveret med AS04 indeholdende:

3- <i>O</i> -desacyl-4'- monophosphoryl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogram
--------------------------------------------------------------------	--------------

³ adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ totalt
---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

⁴L1-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 (NaH₂PO₄ · 2 H₂O), 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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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
recepacia.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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

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 °C og 25 °C og i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 °C og 37 °C. 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 hepatitis B-vaccine (Engerix-B). Hvis vaccinerne gives samtidig, skal hver vaccine gives på forskellige indsprøjtningsteder (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.

Hvis du er mellem 9 og 14 år

Skal du have 2 injektioner:

Første injektion: på en udvalgt dag

Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter den første injektion

Hvis du er 15 år eller derover

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

¹Humant papillomvirus = HPV

² adjuveret med AS04 indeholdende: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL) ³	50 mikrogram
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------

³ adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ totalt
---------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

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

- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid (NaCl), natriumdihydrogenphosphatdihydrat (NaH₂PO₄ · 2 H₂O), 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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

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 °C og 25 °C og i op til 1 dag ved temperaturer mellem 25 °C og 37 °C. Hvis vaccinen ikke er anvendt inden for denne periode, skal den kasseres.

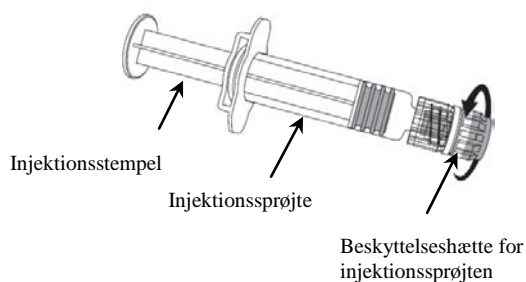
Et fint hvidt bundfald med et klart, farveløst væskelag ovenpå kan ses efter opbevaring af injektionssprøjten. Det er ikke et tegn på nedbrydelse.

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.

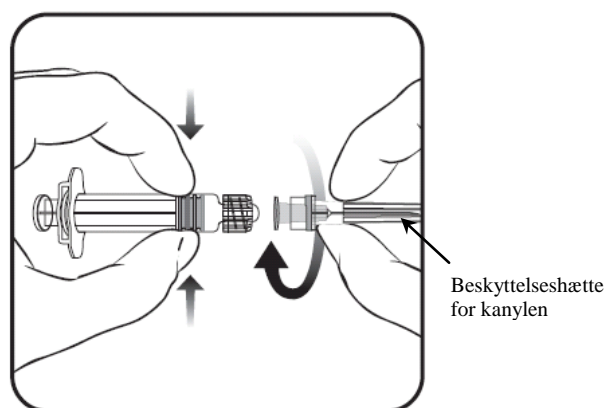
Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før brug.

Instruktion for administration af vaccine i fyldt injektionssprøjte

1. Hold **injektionssprøjten** i den ene hånd (undgå at holde på injektionsstempet) 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.