

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cervarix injektioneste, suspensio

Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) sisältää:

Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 16 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 18 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa

¹Ihmisen papilloomavirus = HPV

²AS04-adjuvantti, joka sisältää

3- <i>O</i> -desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ³	50 mikrogrammaa
--	-----------------

³ adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺
---	--

⁴L1-proteiini viruksen kaltaisina, ei infektoita aiheuttavina partikkeleina (virus-like particle, VLP), jotka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla baculovirusekspressiosysteemissä, joka käyttää *Trichoplusia ni*:stä johdettuja Hi-5 Rix4446-soluja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Samea, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cervarix-rokote on tarkoitettu käytettäväksi 9 vuoden iästä alkaen ehkäisemään syöpää edeltäviä anogenaalialueen (kohdunkaulan, vulvan, vaginan ja peräaukon) muutoksia ja kohdunkaulan syöpiä sekä peräaukon syöpiä, joiden aiheuttajina ovat tietyt syöpää aiheuttavat ihmisen papilloomavirus (HPV) tyypit. Lisää tärkeää informaatiota käyttöaihetta tukevista tiedoista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Cervarixia tulee käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Rokotusaikataulu riippuu rokotettavan iästä.

Ikä ensimmäistä rokotusta annettaessa	Immunisaatio ja aikataulu
9–14 vuotiaat*	Kaksi erillistä 0,5 ml annosta. Toinen annos annetaan 5–13 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.
15 vuotiaat ja sitä vanhemmat	Kolme erillistä 0,5 ml annosta kuukausina 0, 1, 6**

* Jos toinen annos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmas annos tulee aina antaa.

** Jos rokotusaikatauluun tarvitaan joustovaraa, toinen annos voidaan antaa 1–2,5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos voidaan antaa 5–12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.

Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu. (ks. kohta 5.1).

Rokotussarja suositellaan saatettavaksi loppuun Cervarixilla, jos ensimmäinen rokotus on annettu Cervarixilla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 9-vuotiaat lapset)

Cervarixia ei suositella alle 9-vuotiaille lapsille, sillä immunogeenisuus- ja turvallisuustiedot puuttuvat tästä ikäryhmästä.

Antotapa

Cervarix annetaan olka-hartialihakseen (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

Cervarix-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti tai ihonsisäisesti. Tietoja Cervarixin antamisesta ihon alle ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injektoitavan rokotteen kanssa, on pistokset annettava eri pistoskohtiin (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvinaisten rokotuksen antamista seuraavien anafylaktisten reaktioiden varalta tulee aina olla asianmukainen valmius hoitaa ja seurata potilasta, kuten kaikkia muitakin injisoitavia rokotteita annettaessa.

Erityisesti nuorilla saattaa rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Cervarix-rokotteen antamista on lykättävä, jos potilaalla on vaikea akuutti kuumetauti. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei ole immunisaation vasta-aihe.

Rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti tai ihonsisäisesti. Tiedot Cervarixin antamisesta ihon alle puuttuvat.

Kuten muutkin lihaksensisäisesti annettavat rokotteet, Cervarix on annettava varoen henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö, sillä näillä henkilöillä lihaksensisäisestä annostuksesta voi seurata verenvuoto.

Kuten millä tahansa rokotteella suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla.

Cervarix suojaa vain HPV-alatyypien 16 ja 18 aiheuttamilta taudeilta ja jossain määrin tiettyjen muiden syöpää aiheuttavien HPV-alatyypien aiheuttamilta taudeilta (ks. kohta 5.1). Siksi sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta on edelleen suojauduttava asianmukaisesti.

Rokote on tarkoitettu vain ennaltaehkäisevään käyttöön. Cervarixilla ei ole vaikutusta aktiiviseen HPV-infektioon eikä olemassa olevaan kliiniseen tautiin. Rokotteella ei ole osoitettu olevan terapeuttista tehoa. Tästä syystä rokote ei ole tarkoitettu kohdunkaulan syövän hoitoon eikä kohdunkaulan intraepiteelialisten neoplasioiden (CIN) hoitoon. Cervarix ei myöskään ole tarkoitettu muiden tunnettujen HPV:hen liittyvien muutosten eikä olemassa olevien, rokotteen alatyypien tai niiden alatyypien, joita ei ole rokotteessa, aiheuttamien HPV-infektioiden etenemisen estämiseen (ks. kohta 5.1 ”Teho naisilla, joilla oli todisteita HPV-16 tai HPV-18 tyyppien aiheuttamasta infektiosta tutkimuksen alkaessa”).

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan seulontatutkimuksia. Mikään rokote ei ole 100 % tehokas eikä Cervarix ei suojaa kaikilta HPV-alatyypeiltä eikä olemassa olevilta HPV-infektioilta. Tästä syystä kohdunkaulan seulontatutkimukset ovat edelleen ratkaisevan tärkeitä ja niiden osalta tulee noudattaa paikallisia suosituksia.

Suojan kestoa ei ole täysin selvitetty. Tehosteannoksen tai -annosten ajankohtaa ja tarvetta ei ole määritetty.

Saatavilla ei ole tietoja Cervarixin käytöstä immuunivasteeltaan heikentyneille henkilöille (esim. immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille), lukuun ottamatta HIV-tartunnan saaneita oireettomia potilaita, joiden immunogeenisuudesta on rajoitetusti tietoa (ks. kohta 5.1). Kuten muillakaan rokotteilla, näillä henkilöillä ei ehkä saavuteta riittävää immuunivastetta.

Cervarixin vaihdettavuutta toisten HPV-rokotteiden kanssa ei ole tutkittu turvallisuuden, immunologisuuden tai tehon suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kolmen kuukauden aikana ennen ensimmäistä rrokotusta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä (d) -, jäykkäkouristus (T) - ja soluton hinkuyskä (ap) -tehosteyhdistelmärokotteen kanssa. Tehosteyhdistelmärokote voi myös sisältää inaktivoituja poliomyeliitti (IPV) -komponentteja (dTap ja dTap-IPV-rokotteet). Kummankaan rokotteen aikaansaamassa vasta-aineiden muodostuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vuorovaikutuksia. Kun Cervarix rokotussarja annettiin kuukauden kuluttua dTap-IPV-yhdistelmärokotteen jälkeen, anti-HPV-16:n ja anti-HPV-18:n GMT-arvoissa oli havaittavissa suuntaus heikkenemiseen verrattuna tilanteisiin, joissa Cervarix annetaan yksin. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti hepatiitti A (inaktivoitu) ja hepatiitti B (rDNA) yhdistelmärokotteen kanssa (Twinrix) tai hepatiitti B (rDNA) -rokotteen kanssa (Engerix-B). Cervarixin ja Twinrixin samanaikainen anto ei ole osoittanut mitään kliinisesti merkittävää vuorovaikutusta HPV ja hepatiitti A antigeenien vasta-ainemuodostuksessa. Anti-HBs:n vasta-aineen geometriset keskiarvopitoisuudet olivat merkittävästi matalammat, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon, sillä suojan antavat vasta-ainetasot eivät muuttuneet. 98,3 % rokotetuista saavutti anti-HBs ≥ 10 mIU/ml vasta-ainetitterit, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti. 100 % rokotetuista saavutti vastaavan arvon, kun Twinrixia annettiin yksinään. Samanlaisia tuloksia havaittiin, kun Cervarix annettiin samanaikaisesti Engerix-B:n kanssa. Anti-HBs-arvot olivat ≥ 10 mIU/ml 97,9 %:lla koehenkilöistä verrattuna 100 %:iin, kun Engerix-B annettiin yksinään.

Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, rokotteet tulee aina antaa eri injektiokohtiin.

Käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa noin 60 % Cervarixia saaneista naisista käytti hormonaalista ehkäisyvalmistetta. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksista Cervarixin tehoon ei ole näyttöä.

Käyttö systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa

Ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cervarixia ei ole erityisesti tutkittu raskaana olevilla naisilla. Raskaana olevista naisista sairaustietokannoista, epidemiologisista tutkimuksista ja kliinisten tutkimusten tahattomista altistustapauksista kerätyt tiedot eivät ole riittäviä johtopäätösten tekemiseen siitä vaikuttaako Cervarixilla rokottaminen raskauden epäsuotuisten lopputulosten riskiin mukaan lukien spontaanit keskenmenot.

Kliinisen tutkimusohjelman aikana on kuitenkin raportoitu kaikkiaan 10476 raskautta, joista 5387 ilmeni Cervarix-ryhmässä. Raskauden kulku oli molemmissa ryhmissä samanlainen. Esim. normaalien lapsien, epämuodostumien, ennenaikaisten synnytysten ja spontaanien aborttien määrässä ei ollut eroa.

Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haittavaikutuksiin hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataalikehitykseen (ks kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä on parempi välttää Cervarixin käyttöä raskauden aikana. Raskaana olevia tai raskautta yrittäviä naisia neuvotaan lykkäämään tai keskeyttämään rokottautuminen kunnes raskaus on päättynyt.

Imetys

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty Cervarixin vaikutuksia imeväisiin antamalla rokotetta imettävälle äidille.

Cervarixia tulee käyttää imetyksen aikana vain tilanteissa, joissa mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Tietoja vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cervarixin vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Jotkut kohdassa 4.8 ”haittavaikutukset” mainitut vaikutukset voivat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Kliinisissä tutkimuksissa Cervarixia on saanut 16142 naista ja kontrollia 13811 naista. Tutkimuksiin otettiin tyttöjä ja naisia, jotka olivat 10 - 72-vuotiaita (näistä 79,2 % oli 10 – 25-vuotiaita lähtötilanteessa). Henkilöitä seurattiin vakavien haittatapahtumien osalta koko tutkimuksen ajan. Ennalta laaditun suunnitelman mukaan osaa tutkittavista (Cervarix-ryhmä = 8130, kontrolli-ryhmä = 5786) seurattiin haittatapahtumien osalta 30 päivää jokaisen injektion jälkeen. Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin otettiin 10–18-vuotiaita miehiä, 2617 miestä sai Cervarixia ja heitä seurattiin aktiivisella turvallisuusseurannalla.

Tavallisin haittavaikutus rokotuksen jälkeen oli injektiokohdan kipu, jota esiintyi 78 %:n frekvenssillä kaikkien annettujen annosten jälkeen. Valtaosa reaktioista oli lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne kestäneet kauan.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita tutkija piti mahdollisesti rokotukseen liittyvinä, on luokiteltu yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheys raportoidaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa kerätty tieto		
Infektiot	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektiot
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Maha-suolikanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Kutina, ihottuma, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipua, punoitusta ja turvotusta pistoskohdassa, väsymys
	Yleinen	Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Melko harvinainen	Muut reaktiot injektiokohdassa kuten kovettuma, paikallinen tuntohäiriö
Markkinoille tulon jälkeen kerätty tieto		
Veri ja imukudos	Tuntematon *	Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	Allergiset reaktiot (anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien), angioedeema.
Hermosto	Tuntematon*	Pyörtyminen tai vasovagaalinen vaste injektioille. Vasteeseen on joskus liittynyt toonis-kloonisia liikkeitä (ks. kohta 4.4)

* Näitä tapahtumia on raportoitu spontaanisti, minkä vuoksi niiden frekvenssiä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti

Kliinisissä tutkimuksissa turvallisuuslöydökset olivat samanlaisia aiemman tai ajankohtaisen HPV-infektion sairastaneilla kuin henkilöillä, jotka olivat negatiivisia kasvaimia aiheuttavalle HPV DNA:lle tai seronegatiivisia HPV-16- ja HPV-18-vasta-aineille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, Papilloomavirusrokotteet. ATC-koodi J07BM02.

Vaikutusmekanismi

Cervarix ei itse aiheuta infektiota. Cervarix on rekombinanttirokote, joka sisältää adjuvanttia ja pitkälle puhdistettuja virustenkaltaisia partikkeleita (VLP). Partikkelit ovat peräisin onkogeenisten

HPV-tyyppien 16 ja 18 L1-kapsidiproteiinista. Koska VLP-partikkelit eivät sisällä viruksen DNA:ta ne eivät voi infektoida soluja, lisääntyä eivätkä aiheuttaa sairautta. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että L1 VLP-rokotteiden teho perustuu niiden aikaansaamaan humoraaliseen immuunivasteeseen.

HPV-alatyypit 16 ja 18 aiheuttavat arviolta noin 70 % kohdunkaulan syövästä, 90 % peräaukon syövästä, 70 % HPV-tyyppisiin liittyvästä korkea-asteisista vulvan ja vaginan intraepiteliaalisista neoplasioista ja 78 % HPV-tyyppisiin liittyvästä korkea-asteisista peräaukon (AIN 2/3) intraepiteliaalisista neoplasioista. Muut syöpää aiheuttavat HPV-tyypit voivat myös aiheuttaa anogenitaalisen alueen syöpiä (noin 30 %). HPV-45, -31 ja -33 ovat kolme yleisintä HPV-tyyppiä, jotka eivät sisälly rokotteeseen, mutta joita tavataan levyepiteelikohdunkaulansyövässä (12,1 %) ja adenokarsinoomassa (8,5 %).

Kohdassa 4.1 mainittu termi ”syöpää edeltävä anogenitaalialueen muutos” tarkoittaa korkea-asteista kohdunkaulan intraepiteliaalista neoplasiaa (CIN 2/3), korkea-asteista vulvan intraepiteliaalista neoplasiaa (VIN2/3), korkea-asteista vaginan intraepiteliaalista neoplasiaa (VaIN2/3) ja korkea-asteista peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN 2/3).

Kliiniset tutkimukset

Kliininen teho 15 – 25-vuotiailla naisilla

Cervarixin teho on selvitetty kahdessa kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasi II ja III kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 19778 iältään 15 - 25-vuotiaista naista.

Faasi II tutkimuksen (001/007) sisäänottokriteerit:

- onkogeenisten HPV-DNA löydösten piti olla negatiivisia (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68).
- seronegatiivisuus HPV-16 ja HPV-18 vasta-aineiden suhteen
- normaali sytologia

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli HPV-16 ja/tai HPV-18 aiheuttama infektio. 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio oli toinen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Faasi III tutkimuksessa (008) tutkittiin naisia ilman esiseulontaa. Naiset rokotettiin lähtötilanteen sytologiasta ja HPV- ja DNA-statuksesta riippumatta, eli HPV-infektion läsnäolo ei ollut poissulkukriteeri.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli CIN 2+, jonka taustalla oli HPV-16 ja/tai HPV-18 (HPV-16/18). Kohdunkaulan 2. ja 3. asteen intraepiteliaalinen neoplasia (CIN 2/3) ja kohdunkaulan adenokarsinooma *in situ* (AIS) olivat kliinisissä tutkimuksissa kohdunkaulansyövän sijaismuuttujina. Toissijainen päätetapahtuma oli 6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio.

Vähintään 6 kuukautta kestävä jatkuvan infektion on myös osoitettu olevan asianmukainen kohdunkaulansyövän sijaismuuttuja 15–25-vuotiailla naisilla.

Ennaltaehkäisevä teho HPV-16 ja HPV-18-infektiota vastaan henkilöillä, jotka eivät olleet altistuneet onkogeenisille HPV-tyypeille.

Tutkimuksessa 001 naiset (N=1113) rokotettiin ja teho tutkittiin aina 27. kuukauteen asti. Jatkoseuranta oli tutkimuksessa 007 osalla rokotetuista (N=776) aina 6,4 vuoteen asti (noin 77 kuukauteen asti) ensimmäisestä annoksesta (seuranta-ajan keskiarvo oli 5,9 vuotta) Tutkimuksessa 001 oli viisi 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa HPV-16/18-infektiota (4 HPV-16; 1 HPV-18) kontrolliryhmässä ja yksi HPV-16-tapahtuma rokoteryhmässä. Tutkimuksessa 007 Cervarixin teho 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa HPV-16/18-infektiota vastaan oli 100 % (95 % CI: 80,5; 100). Kontrolliryhmässä oli kuusitoista pitkäaikaista HPV-16-infektiota ja viisi pitkäaikaista HPV-18-infektiota.

Tutkimuksessa HPV-023 tutkimuksen 001/007 brasilialaisen kohortin tutkittavia (N=437) seurattiin ensimmäisestä annoksesta. Seuranta-ajan keskiarvo oli 8,9 vuotta (keskihajonta 0,4 vuotta). HPV-023-

tutkimuksen lopussa rokoteriivissä ei ollut yhtään HPV-16/18:n aiheuttamaa infektiotapausta tai histopatologista leesiota. Kontrolliryhmässä oli neljä 6 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota ja yksi 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio. Tutkimusta ei ollut suunniteltu siten, että voima riittää osoittamaan eroa rokote- ja kontrolliryhmien välillä näiden päätapahtumien suhteen.

Ennaltaehkäisevä teho HPV-tyyppejä 16/18 vastaan naisilla, jotka eivät olleet altistuneet HPV-16 ja/tai HPV-18 tyypeille.

Tutkimuksessa HPV-008 ensisijaiset analyysit tehokkuudesta suoritettiin According to Protocol (ATP) -kohortissa (ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille). Tämä ryhmä koostui naisista, joilla oli normaali sytologia tai lieväasteinen sytologinen muutos tutkimuksen alkaessa. Ainoastaan korkea-asteinen sytologinen muutos (0,5 % koko populaatiosta) oli poissulkukriteeri. Tapauksia alettiin laskea ATP-ryhmässä päivänä 1 kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Kaiken kaikkiaan 74 % tutkimukseen osallistuneista naisista oli sekä HPV-16- että HPV-18-negatiivisia (toisin sanoen DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia tutkimuksen alkaessa). HPV-008-tutkimuksessa on tehty kaksi analyysia: tapahtumiin pohjautuva analyysi suoritettiin, kun ATP-kohortissa oli kertynyt vähintään 36 CIN 2+ -tapausta, jonka taustalla oli HPV-16/18, ja tutkimuksen loppuanalyysi.

Rokotteen teho ensisijaista tehoa mittaavaa päätapahtumaa CIN 2+:a vastaan tutkimuksen lopussa esitetään taulukossa 1. Cervarixin tehoa HPV-16- ja HPV-18-taustaisia CIN 3+ muutoksia vastaan arvioitiin lisäanalyysissä.

Taulukko 1: Rokotteen teho korkea-asteisiin HPV-16/18 -taustaisiin kohdunkaulan muutoksiin (ATP-ryhmä)

HPV-16/18 päätapahtuma	ATP-kohortti ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolli (N = 7305)	% Teho (95 % CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7;98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6;99,1)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille (HPV-16 tai HPV-18)
⁽²⁾ Pitää sisällään neljä CIN 2+ -tapausta ja kaksi CIN 3+ -tapausta, joissa toinen syöpää aiheuttava HPV-tyyppi todettiin muutoksessa samanaikaisesti HPV-16- tai HPV-18-alytyypin kanssa. Nämä tapaukset suljettiin pois HPV-tyyppejä erottelevasta jatkotutkimuksesta (ks. taulukon alla oleva teksti).
⁽³⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 40 kuukautta 3. annoksen jälkeen

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä teho oli 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) CIN 2+ vastaan ja 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1) CIN 3+ vastaan. Lisäksi osoitettiin tilastollisesti merkitsevä rokotteen teho CIN 2+ -tapauksia vastaan, joiden taustalla oli joko HPV-16 tai HPV-18 yksinään.

Jatkotutkimuksissa potilaiden, joilla oli useamman HPV-tyypin aiheuttama muutos, HPV-tyypit identifioitiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) muutoksesta otetun näytteen lisäksi vähintään yhdestä niistä kahdesta sytologisesta näytteestä, jotka otettiin ennen tutkimusta. Näin erotettiin HPV-tyyppi tai -tyypit, jotka todennäköisesti aiheuttivat muutoksen (HPV-tyyppimääritys). Tästä post hoc -analyysistä jätettiin pois (rokoteriivstä ja kontrolliryhmästä) ne tapaukset, joiden ei katsottu olevan kausaalissa yhteydessä tutkimuksen aikana saatuihin HPV-16 tai HPV-18 infektiioihin. HPV-tyyppejä erottelevassa post hoc -analyysissä todettiin rokoteriivissä olleen yksi CIN 2+ -tapaus ja kontrolliryhmässä 92 tapausta (teho 98,9 % (95 % CI: 93,8;100)). Tutkimuksen loppuanalyysissä

rokoteryhmässä ei ollut yhtään CIN 3+ -tapausta, kun kontrolliryhmässä oli 22 tapausta (teho 100 % (95 % CI: 81,8;100)).

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä rokotteen teho HPV-16/18 -taustaisia CIN 1-muutoksia vastaan ATP-ryhmässä oli 94,1 % (96,1 % CI: 83,4;98,5). Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia CIN 1+ -muutoksia vastaan ATP-ryhmässä oli 91,7 % (96,1 % CI: 82,4;96,7). Tutkimuksen loppuanalysissä rokotteen teho HPV-16/18-taustaisia CIN 1-muutoksia vastaan ATP-kohortissa oli 92,8 % (95 % CI: 87,1;96,4).

Tutkimuksen loppuanalysissä oli rokoteryhmässä 2 ja kontrolliryhmän ATP-kohortissa 7 VIN2+- tai VaIN2+-tapausta, jotka liittyivät HPV-alityyppeihin 16 tai 18. Tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt osoittamaan eroa rokote- ja kontrolliryhmien välillä näissä päätetapahtumissa.

Rokotteen teho ATP-ryhmässä tutkimuksen lopussa HPV-16/18-taustaisia virologisia päätetapahtumia (6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio) vastaan esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia virologisia päätetapahtumia vastaan (ATP-ryhmä)

HPV-16/18 päätetapahtuma	ATP-kohortti ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolli (N = 7305)	% Teho (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
12 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille (HPV-16 tai HPV-18)
⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 40 kuukautta 3. annoksen jälkeen

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä tehutulokset olivat 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) 6 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota vastaan ja 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota vastaan.

Rokotteen teho HPV-16 ja HPV-18 -alityyppejä vastaan naisilla, joilla oli HPV-16- tai HPV-18-tyypin aiheuttama infektiio tutkimuksen alkaessa.

Rokote ei suojannut niiden HPV-tyyppien aiheuttamilta infektiioilta, joissa henkilö oli HPV-DNA positiivinen lähtötilanteessa. Jos henkilö lähtötilanteessa oli HPV-positiivinen yhdelle rokotteen sisältämälle HPV-tyypille, niin rokote suojasi toisen rokotteeseen sisältyvän HPV-tyypin aiheuttamilta taudeilta.

Rokotteen teho HPV-16 ja HPV-18 -alityyppejä vastaan naisilla, joilla oli tai ei ollut HPV-16 tai HPV-18 -alityyppien aiheuttamaa aikaisempaa infektiota tai tautia.

Ryhmä joka sai rokotteen (Total Vaccinated Cohort = TVC) koostui kaikista niistä henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta. Tähän ryhmään kuuluivat myös naiset, joilla oli tai ei ollut aktiivista tai aikaisempaa HPV-infektiota. TVC-ryhmän tapausten laskenta alkoi päivänä 1 ensimmäisestä rokotteesta.

TVC-ryhmässä rokotteen tehon oletettiin olevan heikompi, sillä tässä ryhmässä oli myös naisia, joilla jo oli infektiota/muutoksia. Näihin Cervarixilla ei odotettu olevan tehoa. TVC-ryhmä voi suunnilleen vastata 15–25-vuotiaiden naisten yleisväestöä.

Taulukossa 3 esitetään TVC-ryhmässä havainnoinut rokotteen teho korkea-asteisia HPV-16/18-taustaisia kohdunkaulan muutoksia vastaan tutkimuksen lopussa.

Taulukko 3. Rokotteen teho korkea-asteisia HPV-16/18-taustaisia kohdunkaulan muutoksia vastaan TVC-ryhmässä

HPV-16/18 päätetapahtuma	TVC ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrolli (N = 8708)	% Teho (95% CI)
	n	n	
CIN 2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN 3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
(¹) TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta. Tämä ryhmä pitää sisällään naiset, joilla oli infektiota/muutoksia lähtötilanteessa.
(²) seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen

Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia virologisia päätetapahtumia (6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio) vastaan TVC-ryhmässä tutkimuksen lopussa esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Rokotteen teho HPV 16/18-taustaisia virologisia päätetapahtumia vastaan (TVC-ryhmä)

HPV-16/18 päätetapahtuma	TVC ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuukautta kestävä, jatkuva infektio	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
(¹) TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta.
(²) seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen

Rokotteen kokonaisvaikutus HPV-tautitaakkaan

Tutkimuksessa HPV-008 korkea-asteisten kohdunkaulan muutosten insidenssiä rokoteryhmän ja lumelääkeryhmän välillä verrattiin riippumatta muutoksen taustalla olevasta HPV-DNA-tyypistä. TVC-ryhmässä ja ilman HPV-altistusta olleessa TVC-alaryhmässä rokotteen teho osoitettiin korkea-asteisia kohdunkaulan muutoksia vastaan tutkimuksen lopussa (taulukko 5). Ilman altistusta olevaan TVC-alaryhmään kuuluivat naiset, joilla oli normaali sytologia tutkimuksen alkaessa, ja jotka olivat HPV-DNA-negatiivisia 14 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille sekä seronegatiivisia HPV-16:lle ja HPV-18:lle.

Taulukko 5. Rokotteen teho korkea-asteisiin kohdunkaulan muutoksiin muutoksessa olevasta HPV-DNA-tyypistä riippumatta

	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrolli		% Teho (95% CI)
	N	Tapaukset	N	Tapaukset	
CIN 2+					
Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC-ryhmä ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN 3+					
Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC-ryhmä ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä					
⁽¹⁾ Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden annoksen rokotetta ja joilla lähtötilanteessa oli normaali sytologia ja jotka olivat HPV-DNA-negatiivisia 14 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille ja seronegatiivisia HPV-16:n ja HPV-18:n suhteen.					
⁽²⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta.					
⁽³⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen					

Tutkimuksen loppuanalyysissä Cervarix vähensi lopullisia kohdunkaulan hoitoja (mukaan lukien sähkösilmutkahoito (LEEP), veitsikonisaatio ja laserhoidot) 70,2 %:lla (95 % CI: 57,8;79,3) ilman HPV-altistusta olevassa TVC-alaryhmässä ja 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) TVC-ryhmässä.

Ristisuojusteho

HPV-008-tutkimuksessa on tutkittu Cervarixin ristisuojustehoa histopatologisiin ja virologisiin päätetapahtumiin (jatkuva infektio) 12 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille, joita rokote ei sisällä. Tutkimuksessa ei pystytty määrittämään rokotteen tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan. Useat rinnakkaiset infektiot CIN2+-leesioissa sekoittivat ensisijaisten päätetapahtumien analyyseja. Useat samanaikaiset infektiot häiritsevät virologisia päätetapahtumia vähemmän kuin histopatologisia päätetapahtumia.

HPV-31, HPV-33 ja HPV-45 -tyyppien kohdalla osoitettiin yhdenmukainen ristisuojusteho 6 kuukautta kestäviin, jatkuviin infektiioihin ja CIN 2+ -pätetapahtumissa kaikissa tutkimusryhmissä.

Tutkimuksen lopussa rokotteen teho 6 kuukautta kestävää jatkuvaa infektiota ja CIN 2+ -muutoksia vastaan, kun taustalla oli yksi tai useampi syöpää aiheuttava HPV-tyyppi, joita ei ole rokotteessa, esitetään taulukossa 6 (ATP-ryhmä).

Taulukko 6: Rokotteen teho rokotteeseen kuulumattomia syöpää aiheuttavia HPV-tyyppejä vastaan

ATP ⁽¹⁾						
HPV- tyyppi	6 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio			CIN 2+		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16-taustaiset tyypit (A9-kannat)						
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-taustaiset tyypit (A7-kannat)						
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)
Muut tyypit						
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= tapausten määrä ⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia kuukautena 0 ja kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille. Rokotteen tehoon liittyvän luottamusvälin rajat selvitettiin. Kun arvo 0 sisältyy luottamusväliin, ja CI:n alaraja on <0, tehoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Teho CIN 3:a vastaan osoitettiin vain, kun taustalla oli HPV-31 eikä näyttöä suojasta AIS:ia vastaan ollut millekään HPV-tyypille.						

Kliininen teho 26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla

Cervarixin tehoa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa (HPV-015), johon osallistui yhteensä 5778 naista, jotka olivat iältään 26–72-vuotiaita (mediaani: 37,0 vuotta). Tutkimus suoritettiin Pohjois-Amerikassa, Latinalaisessa Amerikassa, Aasian ja Tyynenmeren alueella ja Euroopassa. Lopullinen analyysi suoritettiin tutkimuksen päätyttyä, seitsemän vuotta ensimmäisen rokotuksen jälkeen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli virologisen ja histopatologisen päätetapahtuman yhdistelmä: HPV-16/18:aan liittyvä kuusi kuukautta kestävä jatkuva infektiio ja/tai CIN1+. Ensisijaiset tehoanalyysit suoritettiin ATP-tehotutkimusalaryhmässä sekä TVC-ryhmässä, johon kuului 15 %:n osajoukko naisia, joilla oli ollut aiempi HPV:hen liittyvä infektiio tai tauti (määritelmänä poikkeama kahdessa tai useammassa peräkkäisessä irtosolukokeessa, poikkeama kolposkopiassa tai koepalassa, tai kohdunkaulan hoitotoimenpide poikkeavan irtosolunäytteen tai kolposkopian jälkeen). Tämän osajoukon sisällyttäminen tutkimukseen mahdollisti profylaktisen tehon arvioinnin sellaisessa populaatiossa, jonka katsotaan kuvastavan todellista potilasjoukkoa, sillä kohdunkaulan seulontatutkimukset tyypillisesti kohdennetaan aikuisten naisten ikäryhmään.

Yhteenvedon rokotteen tehosta tutkimuksen perusteella on tiivistetty alla olevaan taulukkoon.

Tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että vähintään kuusi kuukautta kestäneen jatkuvan infektion ehkäisy olisi merkittävä sijaismerkki kohdunkaulan syövän ehkäisyssä 26-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla.

Taulukko 7: Rokotteen teho HPV-015-tutkimuksen loppupäätelmissä

Päätetapahtuma	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (96,2% CI)	Cervarix	Kontrolli	% Teho (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6 kk kestävä jatkuva infektio ja/tai CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6 kk kestävä jatkuva infektio	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6 kk kestävä jatkuva infektio ainoastaan lähtötilanteessa seropositiivisilla koehenkilöillä	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Ristisuojaiteho						
HPV-31 6 kk kestävä jatkuva infektio	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6 kk kestävä jatkuva infektio	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N = tutkimusryhmään osallistuneiden koehenkilöiden lukumäärä n = tutkittavien, joilla raportoitiin vähintään yksi tapahtuma, lukumäärä tutkimusryhmässä CI = luottamusväli ASC-US = atyyppisiä soluja, joiden merkitys on epäselvä (epänormaali sytologia) ⁽¹⁾ 3 rokoteannosta, DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia aikapisteessä 0 kk ja DNA-negatiivisia 6 kuukauden kohdalla merkittävien HPV-tyyppien suhteen (HPV-16 ja/tai HPV-18) ⁽²⁾ vähintään yksi rokoteannos, riippumatta HPV-DNA- ja serostatuksesta aikapisteessä 0 kk. Sisältää 15 % tutkittavia, joilla oli aikaisemmin ollut HPV-tauti/infektio						

Teho \geq ASC-US (epänormaali sytologia) -muutoksia vastaan, kun taustalla oli syöpää aiheuttava tyyppi, jota ei ole rokotteessa, oli 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Teho CIN1+-muutoksia vastaan oli 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) riippumatta siitä, mikä HPV-tyyppi muutoksesta löydettiin (TVC).

Tutkimuksessa ei saatu näyttöä suojasta HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan 25-vuotiailla ja sitä vanhemmilla koehenkilöillä, jotka tutkimuksen alussa olivat DNA-positiivisia ja/tai joilla oli havaittu epänormaalia sytologiaa.

Immunogeenisuus

Immuunivaste Cervarixille perusrokotussarjan jälkeen

HPV-rokotteilla ei ole havaittu alinta vasta-ainetasoa, jotka olisi yhteydessä HPV-16/18-taustaisten 2. ja 3. asteen CIN muutosten tai pitkäaikaisen infektion ennaltaehkäisyyn.

Vasta-aineet HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan mitattiin tyyppi-spesifisellä suoralla ELISA-menetelmällä (versio 2, MedImmune methodology, GSK:n modifioima), jonka on osoitettu korreloivan pseudoviruspartikkeliin perustuvaan neutralisaatiomenetelmään (PBNA).

Cervarixin kolmen annoksen aikaansaama immunogeenisuus on arvioitu 5465 naisella, joiden ikä oli 9–55 vuotta ja yli 800 miehellä, joiden ikä oli 10-18 vuotta.

Kliinisissä tutkimuksissa alun perin seronegatiivisista henkilöistä yli 99 % oli muuttunut HPV-16 ja HPV-18 positiiviseksi yhden kuukauden kuluessa kolmannelta annoksesta. Rokotteen indusoimien IgG-tittereiden geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titers, GMT) olivat selvästi yli luonnollisesta HPV-infektiosta parantuneiden naisten arvojen. Rokotusta edeltävästi seropositiiiviset ja seronegatiiviset henkilöt saavuttivat samanlaiset titterit rokotuksen jälkeen.

Immuunivasteen säilyminen Cervarixille

Tutkimuksessa 001/007 immuunivastetta HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan seurattiin 76 kuukauden ajan ensimmäisestä annoksesta naisilla, joiden ikä rokotushetkellä oli 15 – 25 vuotta. Tutkimuksessa 023 (joka oli tutkimuksen 001/007 osatutkimus) immuunivastetta seurattiin 113 kuukautta. Rokotetta saaneessa ryhmässä 92 koehenkilöltä saatiin immunogeenisuustietoja 107 – 113 kuukauden aikana ensimmäisestä rokoteannoksesta ja seuranta-ajan mediaani oli 8,9 vuotta. Näistä henkilöistä 100 % (95 % CI: 96,1;100) oli HPV-16 ja HPV-18 seropositiiivisiä ELISA-määrittelyssä.

Rokotteen aikaansaamien IgG-tittereiden GMT-arvot sekä HPV-16 että HPV-18 tyyppiä vastaan olivat korkeimmillaan 7. kuukauden kohdalla. Tämän jälkeen arvot laskivat kunnes 18. kuukauden kohdalla saavutettiin taso, josta arvot eivät 107 – 113 kuukauden seuranta-aikana enää laskeneet. Seurannan lopussa sekä HPV-16 että HPV-18 GMT-arvot (ELISA) olivat vielä vähintään 10 kertaa korkeammat kuin GMT-arvot (ELISA) naisilla, jotka aikaisemmin ovat sairastaneet HPV-infektion mutta toipuneet siitä (luonnollinen infektiio).

Tutkimuksessa 008 immunogeenisuus oli 48 kuukauden ajan samanlainen kuin tutkimuksessa 001. Neutraloivien vasta-aineiden kinetiikka oli samanlainen.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 014), joka suoritettiin 15–55-vuotiailla naisilla, kaikilla rokotetuilla saavutettiin seropositiiivisuus HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukaudella). GMT-arvot olivat kuitenkin matalammat yli 25-vuotiailla naisilla.

Jatkotutkimuksessa HPV-060 seurattiin 10 vuoden ajan 470 koehenkilöä (142 15–25-vuotiaista, 172 26–45-vuotiaista ja 156 46–55-vuotiaista), jotka olivat osallistuneet myös HPV-014 tutkimukseen ja saaneet kolmen annoksen perusrokotussarjan. Kymmenen vuoden kuluttua ensimmäisestä annoksesta 100 % koehenkilöistä 15–25-vuotiaiden ryhmässä, 99,2 % 26–45-vuotiaiden ryhmässä ja 96,3 % 46–55-vuotiaiden ryhmästä olivat edelleen seropositiiivisiä HPV-16:lle. Vastaavasti HPV-18:lle seropositiiivisiä oli 99,2 % (15–25-vuotiaat), 93,7 % (26–45-vuotiaat) ja 83,8 % (46–55-vuotiaat) koehenkilöistä. Kaikissa ikäryhmissä koehenkilöiden GMT-arvot pysyivät vähintään 5–32-kertaisina HPV-16:lle ja 3–14-kertaisina HPV-18:lle verrattuna luonnollisesta infektiosta parantuneiden naisten GMT-arvoihin (molempien antigeenien osalta).

Todisteet anamnestisestä vasteesta (immunologinen muisti)

Tutkimuksessa 024 (tutkimuksen 001/007 alatutkimus) Cervarixin altistusannos annettiin 65 koehenkilölle keskimäärin 6,8 vuoden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Viikon kuluttua altistusannoksen antamisesta havaittiin anamnestinen immunologinen vaste HPV-16:lle ja kuukauden

kuluttua HPV-18:lle (ELISA). Kuukauden kuluttua altistusannoksesta GMT-arvot ylittivät ne arvot, joita havaitaan yhden kuukauden kuluttua 3 annoksen perusrokotussarjasta.

Tehotietojen soveltaminen nuorista aikuisista naisista kasvuikäisiin nuoriin

Yhdistetyssä analyysissä (HPV-029, -30 ja -48) 99,7 % 9-vuotiaista tytöistä saavutti serokonversion HPV-tyypille 16 ja 100 % HPV-tyypille 18 kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukauden kohdalla). GMT-arvot olivat vähintään 1,4-kertaisia verrattuna arvoihin 10–14-vuotiailla ja 2,4-kertaisia verrattuna 15–25-vuotiaiden arvoihin.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (HPV-012 ja -013), jotka suoritettiin 10 – 14-vuotiailla tytöillä, kaikki rokotetut saavuttivat seropositivisuuden HPV-tyypeille 16 ja 18 kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukauden kohdalla). GMT-arvot olivat vähintään kaksinkertaiset 15 – 25-vuotiaisiin naisiin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa (HPV-070 ja HPV-048), joissa 9–14-vuotiaat tytöt saivat rokotteen kahden annoksen aikataulun mukaan (kuukausina 0 ja 6 tai 0 ja 12) ja 15–25-vuotiaat nuoret naiset saivat Cervarixia normaalin kolmen annoksen aikataulun mukaan (kuukausina 0, 1 ja 6), kaikki tutkittavat olivat saavuttaneet serokonversion molempien HPV-tyyppien 16 ja 18 suhteen kuukauden kuluttua toisen annoksen saamisesta. 9–14-vuotiaiden tyttöjen immuunivaste kahden annoksen jälkeen oli samanarvoinen (non-inferior) kuin 15–25-vuotiaiden naisten vaste kolmen annoksen jälkeen.

Näihin immunogeenisuustietoihin perustuen voidaan päätellä, että Cervarix tehoaa 9–14-vuotiailla.

Immuunivasteen kesto 26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla

26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla tehdyssä faasi III:n tutkimuksessa (HPV-015) kaikki tutkittavat saavuttivat serokonversion kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saannista. 84 kuukauden aikapisteessä, eli 78 kuukautta täyden rokotussarjan saamisen jälkeen, alkutilanteessa seronegatiivisista naisista 99,3 % säilyi seropositivisina anti-HPV-16-vasta-aineille ja 95,9 % vastaavasti anti-HPV-18-vasta-aineille. Kaikki alkutilanteessa seropositiviset naiset säilyivät seropositivisina sekä anti-HPV-16- että anti-HPV-18-vasta-aineille. Vasta-ainetasot olivat korkeimmillaan kuukauden 7 kohdalla, laskivat sitten vähitellen kuukauteen 18 asti, minkä jälkeen stabiloituivat ja säilyivät tasaisina kuukauteen 84 saakka.

Immunogeenisuus 10-18-vuotiailla miehillä

Immunogeenisuutta miehillä arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa; HPV-011 (N=173) ja HPV-040 (N=556). Tutkimus osoitti vastaavanlaista immunogeenisuutta sekä miehillä että naisilla. HPV-011 tutkimuksessa kaikki tutkittavat saavuttivat serokonversion sekä HPV-16:lle että 18:lle, ja GMT – tasot olivat samanarvoiset kuin 15-25-vuotiailla naisilla HPV -012 tutkimuksessa.

Kliinisen tehon soveltaminen peräaukon muutoksiin ja syöpiin

Tutkimuksia Cervarixin tehosta peräaukon syöpää edeltäviin muutoksiin ei ole tehty. Tutkimukset 9-14-vuotiailla tytöillä (HPV-071 tutkimus) ja 18–45-vuotiailla naisilla (HPV-010 tutkimus) ovat kuitenkin yhdenmukaisesti osoittaneet, että immuunivaste on korkeampi Cervarixille, kuin vertailuvalmisteelle, jolle teho peräaukon syöpää edeltäviä muutoksia vastaan on osoitettu kiistattomasti ja suoja on osoitettu.

HIV-tartunnan saaneiden naisten immunogeenisuus

Etelä-Afrikassa suoritettussa HPV-020 tutkimuksessa 22 koehenkilöä, joilla ei ollut HIV-tartuntaa sekä 42 HIV-tartunnan saanutta koehenkilöä (WHO:n kliininen aste 1; ATP-immunogeenisuuskohortti) sai Cervarixia. Kaikki koehenkilöt olivat ELISA-määrittämissä seropositivisia HPV-tyypeille 16 ja 18 kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukauden 7 kohdalla). Seropositivisuus HPV-tyypeille 16 ja 18 säilyi kuukauteen 12 saakka. Tittereiden geometriset keskiarvot (GMT) näyttivät

olevan pienemmät HIV-tartunnan saaneilla (95 % ei-päällekkäiset luottamusvälit) kuin niillä, joilla HIV-infektiota ei ollut. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Funktionaalisia vasta-aineita ei määritetty. Ei tiedetä, suojaako Cervarix HIV-tartunnan saaneita naisia pitkäkestoiselta infektiolta tai syövän esiasteina pidettäviltä muutoksilta.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovelleta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, fertiliteetin, alkio-sikiö-kehityksen ja postnataalivaiheen tutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

Serologiset tiedot viittaavat siihen, että anti-HPV-16- ja anti-HPV-18-vasta-aineet kulkeutuvat äidinmaitoon rotilla. Rokotuksen aikaansaamien vasta-aineiden kulkeutumisesta ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi (NaCl)
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (NaH₂PO₄·2H₂O)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Cervarix tulee antaa niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun rokote on otettu jääkaapista.

Säilyvyys on kuitenkin osoitettu jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 3 vuorokautta 8 °C - 25 °C:ssa tai korkeintaan yhden vuorokauden 25 °C - 37 °C:ssa säilytettäessä. Rokote pitää hävittää, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml suspensiota yhtä annosta varten injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa korkki (butyylikumia).

Pakkauskoot: 1, 10 ja 100 injektio-pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säilytyksen aikana voi muodostua hienojakoinen valkoinen sakka ja kirkas väritön pintakerros. Tämä ei ole laadun huononemisen merkki.

Rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokotetta on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cervarix injektioneste, suspensio moniannospakkauksessa
Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) sisältää:

Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 16 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 18 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa

¹Ihmisen papilloomavirus = HPV

²AS04-adjuvantti, joka sisältää
3-*O*-desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL)³

	50 mikrogrammaa
--	-----------------

³adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH)₃)

	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺
--	--

⁴L1-proteiini viruksen kaltaisina, ei infektoita aiheuttavina partikkeleina (virus-like particle, VLP), jotka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla baculovirusekspressiosysteemissä, joka käyttää *Trichoplusia ni*:stä johdettuja Hi-5 Rix4446-soluja.

Tämä on moniannospakkaus. Annosten lukumäärä injektio-pullossa: ks. kohta 6.5

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.
Samea, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cervarix-rokote on tarkoitettu käytettäväksi 9 vuoden iästä alkaen ehkäisemään syöpää edeltäviä anogenitaalialueen (kohdunkaulan, vulvan, vaginan ja peräaukon) muutoksia ja kohdunkaulan syöpiä sekä peräaukon syöpiä, joiden aiheuttajina ovat tiettyä syöpää aiheuttavat ihmisen papilloomavirus (HPV) tyypit. Lisää tärkeää informaatiota käyttöaihetta tukevista tiedoista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Cervarixia tulee käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Rokotusaikataulu riippuu rokotettavan iästä.

Ikä ensimmäistä rokotusta annettaessa	Immunisaatio ja aikataulu
9–14 vuotiaat*	Kaksi erillistä 0,5 ml annosta. Toinen annos annetaan 5–13 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.
15 vuotiaat ja sitä vanhemmat	Kolme erillistä 0,5 ml annosta kuukausina 0, 1, 6**

* Jos toinen annos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmas annos tulee aina antaa.

** Jos rokotusaikatauluun tarvitaan joustovaraa, toinen annos voidaan antaa 1–2,5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos voidaan antaa 5–12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.

Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu. (ks. kohta 5.1).

Rokotussarja suositellaan saatettavaksi loppuun Cervarixilla, jos ensimmäinen rokotus on annettu Cervarixilla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 9-vuotiaat lapset)

Cervarixia ei suositella alle 9-vuotiaille lapsille, sillä immunogeenisuus- ja turvallisuustiedot puuttuvat tästä ikäryhmästä.

Antotapa

Cervarix annetaan olka-hartialihakseen. (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

Cervarix-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti tai ihonsisäisesti. Tietoja Cervarixin antamisesta ihon alle ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injektoitavan rokotteen kanssa, on pistokset annettava eri pistoskohtiin (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvinaisten rokotuksen antamista seuraavien anafylaktisten reaktioiden varalta tulee aina olla asianmukainen valmius hoitaa ja seurata potilasta, kuten kaikkia muitakin injisoitavia rokotteita annettaessa.

Eriyisesti nuorilla saattaa rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Cervarix-rokotteen antamista on lykättävä, jos potilaalla on vaikea akuutti kuumetauti. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei ole immunisaation vasta-aihe.

Rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti tai ihonsisäisesti. Tiedot Cervarixin antamisesta ihon alle puuttuvat.

Kuten muutkin lihaksensisäisesti annettavat rokotteet, Cervarix on annettava varoen henkilöille, joilla on trombositopenia tai jokin hyytymishäiriö, sillä näillä henkilöillä lihaksensisäisestä annostuksesta voi seurata verenvuoto.

Kuten millä tahansa rokotteella suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla.

Cervarix suojaa vain HPV-alatyypien 16 ja 18 aiheuttamilta taudeilta ja jossain määrin tiettyjen muiden syöpää aiheuttavien HPV-alatyypien aiheuttamilta taudeilta (ks. kohta 5.1). Siksi sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta on edelleen suojauduttava asianmukaisesti.

Rokote on tarkoitettu vain ennaltaehkäisevään käyttöön. Cervarixilla ei ole vaikutusta aktiiviseen HPV-infektioon eikä olemassa olevaan kliiniseen tautiin. Rokotteella ei ole osoitettu olevan terapeuttista tehoa. Tästä syystä rokote ei ole tarkoitettu kohdunkaulan syövän hoitoon eikä kohdunkaulan intraepiteliaalisten neoplasioiden (CIN) hoitoon. Cervarix ei myöskään ole tarkoitettu muiden tunnettujen HPV:hen liittyvien muutosten eikä olemassa olevien, rokotteiden alatyypien tai niiden alatyypien, joita ei ole rokotteessa, aiheuttamien HPV infektioiden etenemisen estämiseen (ks. kohta 5.1 ”Teho naisilla, joilla oli todisteita HPV-16 tai HPV-18 tyyppien aiheuttamasta infektiosta tutkimuksen alkaessa”).

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan seulontatutkimuksia. Mikään rokote ei ole 100 % tehokas eikä Cervarix ei suojaa kaikilta HPV-alatyypeiltä eikä olemassa olevilta HPV-infektioilta. Tästä syystä kohdunkaulan seulontatutkimukset ovat edelleen ratkaisevan tärkeitä ja niiden osalta tulee noudattaa paikallisia suosituksia.

Suojan kestoa ei ole täysin selvitetty. Tehosteannoksen tai -annosten ajankohtaa ja tarvetta ei ole määritetty.

Saatavilla ei ole tietoja Cervarixin käytöstä immuunivasteeltaan heikentyneille henkilöille (esim. immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille), lukuun ottamatta HIV-tartunnan saaneita oireettomia potilaita, joiden immunogeenisuudesta on rajoitetusti tietoa (ks. kohta 5.1). Kuten muillakaan rokotteilla, näillä henkilöillä ei ehkä saavuteta riittävää immuunivastetta.

Cervarixin vaihdettavuutta toisten HPV-rokotteiden kanssa ei ole tutkittu turvallisuuden, immunologisuuden tai tehon suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kolmen kuukauden aikana ennen ensimmäistä rrokotusta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä (d) -, jäykkäkouristus (T) - ja soluton hinkuyskä (ap) -tehosteyhdistelmärokotteen kanssa. Tehosteyhdistelmärokote voi myös sisältää inaktivoitua poliomyeliitti (IPV) -komponentteja (dTap ja dTap-IPV-rokotteet). Kummankaan rokotteiden aikaansaamassa vasta-aineiden muodostuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vuorovaikutuksia. Kun Cervarix rokotussarja annettiin kuukauden kuluttua dTap-IPV-yhdistelmärokotteen jälkeen, anti-HPV-16:n ja anti-HPV-18:n GMT-arvoissa oli havaittavissa suuntaus heikkenemiseen verrattuna tilanteisiin, joissa Cervarix annetaan yksin. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti hepatiitti A (inaktivoitu) ja hepatiitti B (rDNA) yhdistelmärokotteen kanssa (Twinrix) tai hepatiitti B (rDNA) -rokotteen kanssa (Engerix-B).

Cervarixin ja Twinrixin samanaikainen anto ei ole osoittanut mitään kliinisesti merkittävää vuorovaikutusta HPV ja hepatiitti A antigeenien vasta-ainemuodostuksessa. Anti-HBs:n vasta-aineen geometriset keskiarvopitoisuudet olivat merkittävästi matalammat, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon, sillä suojan antavat vasta-ainetasot eivät muuttuneet. 98,3 % rokotetuista saavutti anti-HBs ≥ 10 mIU/ml vasta-ainetitterit, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti. 100 % rokotetuista saavutti vastaavan arvon, kun Twinrixia annettiin yksinään. Samanlaisia tuloksia havaittiin, kun Cervarix annettiin samanaikaisesti Engerix-B:n kanssa. Anti-HBs-arvot olivat ≥ 10 mIU/ml 97,9 %:lla koehenkilöistä verrattuna 100 %:iin, kun Engerix-B annettiin yksinään.

Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, rokotteet tulee aina antaa eri injektiokohtiin.

Käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa noin 60 % Cervarixia saaneista naisista käytti hormonaalista ehkäisyvalmistetta. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksista Cervarixin tehoon ei ole näyttöä.

Käyttö systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa

Ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cervarixia ei ole erityisesti tutkittu raskaana olevilla naisilla. Raskaana olevista naisista sairautietokannoista, epidemiologisista tutkimuksista ja kliinisten tutkimusten tahattomista altistustapauksista kerätyt tiedot eivät ole riittäviä johtopäätösten tekemiseen siitä vaikuttaako Cervarixilla rokottaminen raskauden epäsuotuisten lopputulosten riskiin mukaan lukien spontaanit keskenmenot.

Kliinisen tutkimusohjelman aikana on kuitenkin raportoitu kaikkiaan 10476 raskautta, joista 5387 ilmeni Cervarix-ryhmässä. Raskauden kulku oli molemmissa ryhmissä samanlainen. Esim. normaalien lapsien, epämuodostumien, ennenaikaisten synnytysten ja spontaanien aborttien määrässä ei ollut eroa.

Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haittavaikutuksiin hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataalikehitykseen (ks kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä on parempi välttää Cervarixin käyttöä raskauden aikana. Raskaana olevia tai raskautta yrittäviä naisia neuvotaan lykkäämään tai keskeyttämään rokottautuminen kunnes raskaus on päättynyt.

Imetys

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty Cervarixin vaikutuksia imeväisiin antamalla rokotetta imettävälle äidille.

Cervarixia tulee käyttää imetyksen aikana vain tilanteissa, joissa mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Tietoja vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cervarixin vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Jotkut kohdassa 4.8 ”haittavaikutukset” mainitut vaikutukset voivat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Kliinisissä tutkimuksissa Cervarixia on saanut 16142 naista ja kontrollia 13811 naista. Tutkimuksiin otettiin tyttöjä ja naisia, jotka olivat 10 - 72-vuotiaita (näistä 79,2 % oli 10 – 25-vuotiaita lähtötilanteessa). Henkilöitä seurattiin vakavien haittatapahtumien osalta koko tutkimuksen ajan. Ennalta laaditun suunnitelman mukaan osaa tutkittavista (Cervarix-ryhmä = 8130, kontrolli-ryhmä = 5786) seurattiin haittatapahtumien osalta 30 päivää jokaisen injektion jälkeen. Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin otettiin 10 –18-vuotiaita miehiä, 2617 miestä sai Cervarixia ja heitä seurattiin aktiivisella turvallisuusseurannalla.

Tavallisin haittavaikutus rokotuksen jälkeen oli injektiokohdan kipu, jota esiintyi 78 %:n frekvenssillä kaikkien annettujen annosten jälkeen. Valtaosa reaktioista oli lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne kestäneet kauan.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita tutkija piti mahdollisesti rokotukseen liittyvinä, on luokiteltu yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheys raportoidaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa kerätty tieto		
Infektiot	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektiot
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Maha-suolikanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Kutina, ihottuma, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipua, punoitusta ja turvotusta pistoskohdassa, väsymys
	Yleinen	Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Melko harvinainen	Muut reaktiot injektio-kohtassa kuten kovettuma, paikallinen tuntohäiriö
Markkinoille tulon jälkeen kerätty tieto		
Veri ja imukudos	Tuntematon *	Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	Allergiset reaktiot (anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien), angioedeema.
Hermosto	Tuntematon*	Pyörtyminen tai vasovagaalinen vaste injektioille. Vasteeseen on joskus liittynyt toonis-kloonisia liikkeitä (ks. kohta 4.4)

* Näitä tapahtumia on raportoitu spontaanisti, minkä vuoksi niiden frekvenssiä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti

Kliinisissä tutkimuksissa turvallisuuslöydökset olivat samanlaisia aiemman tai ajankohtaisen HPV-infektion sairastaneilla kuin henkilöillä, jotka olivat negatiivisia kasvaimia aiheuttavalle HPV DNA:lle tai seronegatiivisia HPV-16- ja HPV-18-vasta-aineille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, Papilloomavirusrokotteet. ATC-koodi J07BM02.

Vaikutusmekanismi

Cervarix ei itse aiheuta infektiota. Cervarix on rekombinanttirokote, joka sisältää adjuvanttia ja pitkälle puhdistettuja virustenkaltaisia partikkeleita (VLP). Partikkelit ovat peräisin onkogeneenisten

HPV-tyyppien 16 ja 18 L1-kapsidiproteiinista. Koska VLP-partikkelit eivät sisällä viruksen DNA:ta ne eivät voi infektoida soluja, lisääntyä eivätkä aiheuttaa sairautta. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että L1 VLP-rokotteiden teho perustuu niiden aikaansaamaan humoraaliseen immuunivasteeseen.

HPV-alatyypit 16 ja 18 aiheuttavat arviolta noin 70 % kohdunkaulan syövästä, 90 % peräaukon syövästä, 70 % HPV-tyyppisiin liittyvistä korkea-asteisista vulvan ja vaginan intraepiteliaalisista neoplasioista ja 78 % HPV-tyyppisiin liittyvistä korkea-asteisista peräaukon (AIN 2/3) intraepiteliaalisista neoplasioista. Muut syöpää aiheuttavat HPV-tyypit voivat myös aiheuttaa anogenitaalialueen syöpiä (noin 30 %). HPV-45, -31 ja -33 ovat kolme yleisintä HPV-tyyppiä, jotka eivät sisälly rokotteeseen, mutta joita tavataan levyepiteelikohdunkaulansyövässä (12,1 %) ja adenokarsinoomassa (8,5 %).

Kohdassa 4.1 mainittu termi ”syöpää edeltävä anogenitaalialueen muutos” tarkoittaa korkea-asteista kohdunkaulan intraepiteliaalista neoplasiaa (CIN 2/3), korkea-asteista vulvan intraepiteliaalista neoplasiaa (VIN2/3) ja korkea-asteista vaginan intraepiteliaalista neoplasiaa (VaIN2/3) ja korkea-asteista peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN 2/3).

Kliiniset tutkimukset

Kliininen teho 15 – 25-vuotiailla naisilla

Cervarixin teho on selvitetty kahdessa kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasi II ja III kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 19778 iältään 15 - 25-vuotiasta naista.

Faasi II tutkimuksen (001/007) sisäänottokriteerit:

- onkogeenisien HPV-DNA löydösten piti olla negatiivisia (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68).
- seronegatiivisuus HPV-16 ja HPV-18 vasta-aineiden suhteen
- normaali sytologia

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli HPV-16 ja/tai HPV-18 aiheuttama infektio. 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio oli toinen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Faasi III tutkimuksessa (008) tutkittiin naisia ilman esiseulontaa. Naiset rokotettiin lähtötilanteen sytologiasta ja HPV- ja DNA-statuksesta riippumatta, eli HPV-infektion läsnäolo ei ollut poissulkukriteeri.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli CIN 2+, jonka taustalla oli HPV-16 ja/tai HPV-18 (HPV-16/18). Kohdunkaulan 2. ja 3. asteen intraepiteliaalinen neoplasia (CIN 2/3) ja kohdunkaulan adenokarsinooma *in situ* (AIS) olivat kliinisissä tutkimuksissa kohdunkaulansyövän sijaismuuttujina. Toissijainen päätetapahtuma oli 6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio.

Vähintään 6 kuukautta kestävä jatkuvan infektion on myös osoitettu olevan asianmukainen kohdunkaulansyövän sijaismuuttuja 15–25-vuotiailla naisilla.

Ennaltaehkäisevä teho HPV-16 ja HPV-18-infektiota vastaan henkilöillä, jotka eivät olleet altistuneet onkogeenisille HPV-tyypeille.

Tutkimuksessa 001 naiset (N= 1113) rokotettiin ja teho tutkittiin aina 27. kuukauteen asti. Jatkoseuranta oli tutkimuksessa 007 osalla rokotetuista (N=776) aina 6,4 vuoteen asti (noin 77 kuukauteen asti) ensimmäisestä annoksesta (seuranta-ajan keskiarvo oli 5,9 vuotta) Tutkimuksessa 001 oli viisi 12 kuukautta kestävä, jatkuva HPV-16/18-infektiota (4 HPV-16; 1 HPV-18) kontrolliryhmässä ja yksi HPV-16-tapahtuma rokoteryhmässä. Tutkimuksessa 007 Cervarixin teho 12 kuukautta kestävä, jatkuva HPV-16/18-infektiota vastaan oli 100 % (95 % CI: 80,5; 100). Kontrolliryhmässä oli kuusitoista pitkäaikaista HPV-16-infektiota ja viisi pitkäaikaista HPV-18-infektiota.

Tutkimuksessa HPV-023 tutkimuksen 001/007 brasilialaisen kohortin tutkittavia (N=437) seurattiin ensimmäisestä annoksesta. Seuranta-ajan keskiarvo oli 8,9 vuotta (keskihajonta 0,4 vuotta). HPV-023-

tutkimuksen lopussa rokoteriivissä ei ollut yhtään HPV-16/18:n aiheuttamaa infektiotapausta tai histopatologista leesiota. Kontrolliryhmässä oli neljä 6 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota ja yksi 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio. Tutkimusta ei ollut suunniteltu siten, että voima riittää osoittamaan eroa rokote- ja kontrolliryhmien välillä näiden päätapahtumien suhteen.

Ennaltaehkäisevä teho HPV-tyyppijä 16/18 vastaan naisilla, jotka eivät olleet altistuneet HPV-16 ja/tai HPV-18 tyypeille.

Tutkimuksessa HPV-008 ensisijaiset analyysit tehokkuudesta suoritettiin According to Protocol (ATP) kohortissa (ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille). Tämä ryhmä koostui naisista, joilla oli normaali sytologia tai lieväasteinen sytologinen muutos tutkimuksen alkaessa. Ainoastaan korkea-asteinen sytologinen muutos (0,5 % koko populaatiosta) oli poissulkukriteeri. Tapauksia alettiin laskea ATP-ryhmässä päivänä 1 kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Kaiken kaikkiaan 74 % tutkimukseen osallistuneista naisista oli sekä HPV-16 että HPV-18-negatiivisia (toisin sanoen DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia tutkimuksen alkaessa). HPV-008-tutkimuksessa on tehty kaksi analyysia: tapahtumiin pohjautuva analyysi suoritettiin, kun ATP-kohortissa oli kertynyt vähintään 36 CIN 2+ -tapausta, jonka taustalla oli HPV-16/18, ja tutkimuksen loppuanalyysi.

Rokotteen teho ensisijaista tehoa mittaavaa päätapahtumaa CIN 2+:a vastaan tutkimuksen lopussa esitetään taulukossa 1. Cervarixin tehoa HPV-16- ja HPV-18-taustaisia CIN3+ -muutoksia vastaan arvioitiin lisäanalyysissä.

Taulukko 1: Rokotteen teho korkea-asteisiin HPV-16/18-taustaisiin kohdunkaulan muutoksiin (ATP-ryhmä)

HPV-16/18 päätapahtuma	ATP-kohortti ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolli (N = 7305)	% Teho (95 % CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7;98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6;99,1)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille (HPV-16 tai HPV-18)
⁽²⁾ Pitää sisällään neljä CIN 2+ -tapausta ja kaksi CIN 3+ -tapausta, joissa toinen syöpää aiheuttava HPV-tyyppi todettiin muutoksessa samanaikaisesti HPV-16- tai HPV-18-alatyyppin kanssa. Nämä tapaukset suljettiin pois HPV-tyyppijä erottelevasta jatkotutkimuksesta (ks. taulukon alla oleva teksti).
⁽³⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 40 kuukautta 3. annoksen jälkeen

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä teho oli 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) CIN 2+ vastaan ja 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1) CIN 3+ vastaan. Lisäksi osoitettiin tilastollisesti merkitsevä rokotteen teho CIN 2+ -tapauksia vastaan, joiden taustalla oli joko HPV-16 tai HPV-18 yksinään.

Jatkotutkimuksissa potilaiden, joilla oli useamman HPV-tyypin aiheuttama muutos, HPV-tyypit identifioitiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) muutoksesta otetun näytteen lisäksi vähintään yhdestä niistä kahdesta sytologisesta näytteestä, jotka otettiin ennen tutkimusta. Näin erotettiin HPV-tyyppi tai tyypit, jotka todennäköisesti aiheuttivat muutoksen (HPV-tyyppimääritys). Tästä post hoc -analyysistä jätettiin pois (rokoteriivistä ja kontrolliryhmästä) ne tapaukset, joiden ei katsottu olevan kausaalissa yhteydessä tutkimuksen aikana saatuihin HPV-16 tai HPV-18 infektiioihin. HPV tyyppijä erottelevassa post hoc -analyysissä todettiin rokoteriivissä olleen yksi CIN 2+ -tapaus ja kontrolliryhmässä 92 tapausta (teho 98,9 % (95 % CI: 93,8;100)). Tutkimuksen loppuanalyysissä

rokoteryhmässä ei ollut yhtään CIN 3+ -tapausta, kun kontrolliryhmässä oli 22 tapausta (teho 100 % (95 % CI: 81,8;100)).

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä rokotteen teho HPV-16/18 -taustaisia CIN 1-muutoksia vastaan ATP-ryhmässä oli 94,1 % (96,1 % CI: 83,4;98,5). Rokotteen teho HPV-16/18 -taustaisia CIN1+ -muutoksia vastaan ATP-ryhmässä oli 91,7 % (96,1 % CI: 82,4;96,7). Tutkimuksen loppuanalysissä rokotteen teho HPV-16/18-taustaisia CIN 1-muutoksia vastaan ATP-kohortissa oli 92,8 % (95 % CI: 87,1;96,4).

Tutkimuksen loppuanalysissä oli rokoteryhmässä 2 ja kontrolliryhmän ATP-kohortissa 7 VIN2+- tai VaIN2+-tapausta, jotka liittyivät HPV-alatyyppeihin 16 tai 18. Tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt osoittamaan eroa rokote- ja kontrolliryhmien välillä näissä päätetapahtumissa.

Rokotteen teho ATP-ryhmässä tutkimuksen lopussa HPV-16/18-taustaisia virologisia päätetapahtumia (6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio) vastaan esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia virologisia päätetapahtumia vastaan (ATP-ryhmä)

HPV-16/18 päätetapahtuma	ATP-kohortti ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolli (N = 7305)	% Teho (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
12 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille (HPV-16 tai HPV-18)
⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 40 kuukautta 3. annoksen jälkeen

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä tehutulokset olivat 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) 6 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota vastaan ja 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota vastaan.

Rokotteen teho HPV-16 ja HPV-18 -alatyyppejä vastaan naisilla, joilla oli HPV-16 tai HPV-18 tyyppin aiheuttama infektiio tutkimuksen alkaessa.

Rokote ei suojannut niiden HPV-tyyppien aiheuttamilta infektiioilta, joissa henkilö oli HPV-DNA positiivinen lähtötilanteessa. Jos henkilö lähtötilanteessa oli HPV-positiivinen yhdelle rokotteen sisältämälle HPV-tyypille, niin rokote suojasi toisen rokotteeseen sisältyvän HPV-tyypin aiheuttamilta taudeilta.

Rokotteen teho HPV-16 ja HPV-18 -alatyyppejä vastaan naisilla, joilla oli tai ei ollut HPV-16 tai HPV-18 alatyypin aiheuttamaa aikaisempaa infektiota tai tautia.

Ryhmä joka sai rokotteen (Total Vaccinated Cohort = TVC) koostui kaikista niistä henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta. Tähän ryhmään kuuluivat myös naiset, joilla oli tai ei ollut aktiivista tai aikaisempaa HPV-infektiota. TVC-ryhmän tapausten laskenta alkoi päivänä 1 ensimmäisestä rokotteesta.

TVC-ryhmässä rokotteen tehon oletettiin olevan heikompi, sillä tässä ryhmässä oli myös naisia, joilla jo oli infektiota/muutoksia. Näihin Cervarixilla ei odotettu olevan tehoa. TVC-ryhmä voi suunnilleen vastata 15–25-vuotiaiden naisten yleisväestöä.

Taulukossa 3 esitetään TVC-ryhmässä havainnoinut rokotteen teho korkea-asteisia HPV-16/18-taustaisia kohdunkaulan muutoksia vastaan tutkimuksen lopussa.

Taulukko 3. Rokotteen teho korkea-asteisia HPV-16/18-taustaisia kohdunkaulan muutoksia vastaan TVC-ryhmässä

HPV-16/18 päätetapahtuma	TVC ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrolli (N = 8708)	% Teho (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta. Tämä ryhmä pitää sisällään naiset, joilla oli infektiota/muutoksia lähtötilanteessa.
⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen

Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia virologisia päätetapahtumia (6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio) vastaan TVC-ryhmässä tutkimuksen lopussa esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Rokotteen teho HPV 16/18-taustaisia virologisia päätetapahtumia vastaan (TVC-ryhmä)

HPV-16/18 päätetapahtuma	TVC ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuukautta kestävä, jatkuva infektio	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta.
⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen

Rokotteen kokonaisvaikutus HPV-tautitaakkaan

Tutkimuksessa HPV-008 korkea-asteisten kohdunkaulan muutosten insidenssiä rokoteryhmän ja lumelääkeryhmän välillä verrattiin riippumatta muutoksen taustalla olevasta HPV-DNA-tyypistä. TVC-ryhmässä ja ilman HPV-altistusta olleessa TVC-alaryhmässä rokotteen teho osoitettiin korkea-asteisia kohdunkaulan muutoksia vastaan tutkimuksen lopussa (taulukko 5). Ilman altistusta olevaan TVC-alaryhmään kuuluivat naiset, joilla oli normaali sytologia tutkimuksen alkaessa, ja jotka olivat HPV-DNA-negatiivisia 14 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille sekä seronegatiivisia HPV-16:lle ja HPV-18:lle.

Taulukko 5. Rokotteen teho korkea-asteisiin kohdunkaulan muutoksiin muutoksessa olevasta HPV-DNA-tyypistä riippumatta

	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrolli		% Teho (95% CI)
	N	Tapaukset	N	Tapaukset	
CIN2+					
Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC-ryhmä ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC-ryhmä ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä					
⁽¹⁾ Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden annoksen rokotetta ja joilla lähtötilanteessa oli normaali sytologia ja jotka olivat HPV-DNA-negatiivisia 14 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille ja seronegatiivisia HPV-16:n ja HPV-18:n suhteen.					
⁽²⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta.					
⁽³⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen					

Tutkimuksen loppuanalyysissä Cervarix vähensi lopullisia kohdunkaulan hoitoja (mukaan lukien sähkösilmutkahoito (LEEP), veitsikonisaatio ja laserhoidot) 70,2 %:lla (95 % CI: 57,8;79,3) ilman HPV-altistusta olevassa TVC-alaryhmässä ja 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) TVC-ryhmässä.

Ristisuojaiteho

HPV-008-tutkimuksessa on tutkittu Cervarixin ristisuojaitehoa histopatologisiin ja virologisiin päätetapahtumiin (jatkuva infektio) 12 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille, joita rokote ei sisällä. Tutkimuksessa ei pystytty määrittämään rokotteen tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan. Useat rinnakkaiset infektiot CIN2+ -leesioissa sekoittivat ensisijaisten päätetapahtumien analyyseja. Useat samanaikaiset infektiot häiritsevät virologisia päätetapahtumia vähemmän kuin histopatologisia päätetapahtumia.

HPV-31, HPV-33 ja HPV-45 -tyyppien kohdalla osoitettiin yhdenmukainen ristisuojaiteho 6 kuukautta kestäviin, jatkuviin infektiioihin ja CIN 2+ -pätetapahtumissa kaikissa tutkimusryhmissä.

Tutkimuksen lopussa rokotteen teho 6 kuukautta kestävää jatkuvaa infektiota ja CIN 2+ -muutoksia vastaan, kun taustalla oli yksi tai useampi syöpää aiheuttava HPV-tyyppi, joita ei ole rokotteessa, esitetään taulukossa 6 (ATP-ryhmä).

Taulukko 6: Rokotteen teho rokotteeseen kuulumattomia syöpää aiheuttavia HPV-tyyppejä vastaan

ATP ⁽¹⁾						
HPV-tyyppi	6 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio			CIN 2+		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16-taustaiset tyypit (A9-kannat)						
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-taustaiset tyypit (A7-kannat)						
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)
Muut tyypit						
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= tapausten määrä ⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia kuukautena 0 ja kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille Rokotteen tehoon liittyvän luottamusvälin rajat selvitettiin. Kun arvo 0 sisältyy luottamusväliin, ja CI:n alaraja on <0, tehoa ei pidetä tilastollisesti merkitseväenä. Teho CIN 3:a vastaan osoitettiin vain, kun taustalla oli HPV-31 eikä näyttöä suojasta AIS:ia vastaan ollut millekään HPV-tyypille.						

Kliininen teho 26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla

Cervarixin tehoa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa (HPV-015), johon osallistui yhteensä 5778 naista, jotka olivat iältään 26–72-vuotiaita (mediaani: 37,0 vuotta). Tutkimus suoritettiin Pohjois-Amerikassa, Latinalaisessa Amerikassa, Aasian ja Tyynenmeren alueella ja Euroopassa. Lopullinen analyysi suoritettiin tutkimuksen päätyttyä, seitsemän vuotta ensimmäisen rokotuksen jälkeen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli virologisen ja histopatologisen päätetapahtuman yhdistelmä: HPV-16/18:aan liittyvä kuusi kuukautta kestävä jatkuva infektiio ja/tai CIN1+. Ensisijaiset tehoanalyysit suoritettiin ATP-tehotutkimusalaryhmässä sekä TVC-ryhmässä, johon kuului 15 %:n osajoukko naisia, joilla oli ollut aiempi HPV:hen liittyvä infektiio tai tauti (määritelmänä poikkeama kahdessa tai useammassa peräkkäisessä irtosolukokeessa, poikkeama kolposkopiassa tai koepalassa, tai kohdunkaulan hoitotoimenpide poikkeavan irtosolunäytteen tai kolposkopian jälkeen). Tämän osajoukon sisällyttäminen tutkimukseen mahdollisti profylaktisen tehon arvioinnin sellaisessa populaatiossa, jonka katsotaan kuvastavan todellista potilasjoukkoa, sillä kohdunkaulan seulontatutkimukset tyypillisesti kohdennetaan aikuisten naisten ikäryhmään.

Yhteenvedon rokotteen tehosta tutkimuksen perusteella on tiivistetty alla olevaan taulukkoon.

Tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että vähintään kuusi kuukautta kestäneen jatkuvan infektion ehkäisy olisi merkittävä sijaismerkki kohdunkaulan syövän ehkäisyssä 26-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla.

Taulukko 7: Rokotteen teho HPV-015-tutkimuksen loppupäätelmissä

Päätetapahtuma	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (96,2% CI)	Cervarix	Kontrolli	% Teho (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6 kk kestävä jatkuva infektio ja/tai CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6 kk kestävä jatkuva infektio	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6 kk kestävä jatkuva infektio ainoastaan lähtötilanteessa seropositiivisilla koehenkilöillä	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Ristisuojaiteho						
HPV-31 6 kk kestävä jatkuva infektio	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6 kk kestävä jatkuva infektio	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N = tutkimusryhmään osallistuneiden koehenkilöiden lukumäärä n = tutkittavien, joilla raportoitiin vähintään yksi tapahtuma, lukumäärä tutkimusryhmässä CI = luottamusväli ASC-US = atyyppisiä soluja, joiden merkitys on epäselvä (epänormaali sytologia) ⁽¹⁾ 3 rokoteannosta, DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia aikapisteessä 0 kk ja DNA-negatiivisia 6 kuukauden kohdalla merkittävien HPV-tyyppien suhteen (HPV-16 ja/tai HPV-18) ⁽²⁾ vähintään yksi rokoteannos, riippumatta HPV-DNA- ja serostatuksesta aikapisteessä 0 kk. Sisältää 15 % tutkittavia, joilla oli aikaisemmin ollut HPV-tauti/infektio						

Teho \geq ASC-US (epänormaali sytologia) -muutoksia vastaan, kun taustalla oli syöpää aiheuttava tyyppi, jota ei ole rokotteessa, oli 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Teho CIN1+-muutoksia vastaan oli 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) riippumatta siitä, mikä HPV-tyyppi muutoksesta löydettiin (TVC).

Tutkimuksessa ei saatu näyttöä suojasta HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan 25-vuotiailla ja sitä vanhemmilla koehenkilöillä, jotka tutkimuksen alussa olivat DNA-positiivisia ja/tai joilla oli havaittu epänormaalia sytologiaa.

Immunogeenisuus

Immuunivaste Cervarixille perusrokotussarjan jälkeen

HPV-rokotteilla ei ole havaittu alinta vasta-ainetasoa, jotka olisi yhteydessä HPV-16/18-taustaisten 2. ja 3. asteen CIN muutosten tai pitkäaikaisen infektion ennaltaehkäisyyn.

Vasta-aineet HPV-tyyppiä 16 ja 18 vastaan mitattiin tyyppi-spesifisellä suoralla ELISA-menetelmällä (versio 2, MedImmune methodology, GSK:n modifioima), jonka on osoitettu korreloivan pseudoviruspartikkeliin perustuvaan neutralisaatiomenetelmään (PBNA).

Cervarixin kolmen annoksen aikaansaama immunogeenisuus on arvioitu 5465 naisella, joiden ikä oli 9–55 vuotta ja yli 800 miehellä, joiden ikä oli 10-18 vuotta.

Kliinisissä tutkimuksissa alun perin seronegatiivisista henkilöistä yli 99 % oli muuttunut HPV-16 ja HPV-18 positiiviseksi yhden kuukauden kuluessa kolmannelta annoksesta. Rokotteen indusoimien IgG-tittereiden geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titers, GMT) olivat selvästi yli luonnollisesta HPV-infektiosta parantuneiden naisten arvojen. Rokotusta edeltävästi seropositiiiviset ja seronegatiiviset henkilöt saavuttivat samanlaiset titterit rokotuksen jälkeen.

Immuunivasteen säilyminen Cervarixille

Tutkimuksessa 001/007 immuunivastetta HPV-tyyppiä 16 ja 18 vastaan seurattiin 76 kuukauden ajan ensimmäisestä annoksesta naisilla, joiden ikä rokotushetkellä oli 15 – 25 vuotta. Tutkimuksessa 023 (joka oli tutkimuksen 001/007 osatutkimus) immuunivastetta seurattiin 113 kuukautta. Rokotetta saaneessa ryhmässä 92 koehenkilöltä saatiin immunogeenisuustietoja 107 – 113 kuukauden aikana ensimmäisestä rokoteannoksesta ja seuranta-ajan mediaani oli 8,9 vuotta. Näistä henkilöistä 100 % (95 % CI: 96,1;100) oli HPV-16 ja HPV-18 seropositiiivisia ELISA-määrittelyssä.

Rokotteen aikaansaamien IgG-tittereiden GMT-arvot sekä HPV-16 että HPV-18 tyyppiä vastaan olivat korkeimmillaan 7. kuukauden kohdalla. Tämän jälkeen arvot laskivat kunnes 18. kuukauden kohdalla saavutettiin taso, josta arvot eivät 107 – 113 kuukauden seuranta-aikana enää laskeneet. Seurannan lopussa sekä HPV-16 että HPV-18 GMT-arvot (ELISA) olivat vielä vähintään 10 kertaa korkeammat kuin GMT-arvot (ELISA) naisilla, jotka aikaisemmin ovat sairastaneet HPV-infektion mutta toipuneet siitä (luonnollinen infektiio).

Tutkimuksessa 008 immunogeenisuus oli 48 kuukauden ajan samanlainen kuin tutkimuksessa 001. Neutraloivien vasta-aineiden kinetiikka oli samanlainen.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 014), joka suoritettiin 15–55-vuotiailla naisilla, kaikilla rokotetuilla saavutettiin seropositiiivisuus HPV-tyyppiä 16 ja 18 vastaan kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukaudella). GMT-arvot olivat kuitenkin matalammat yli 25-vuotiailla naisilla.

Jatkotutkimuksessa HPV-060 seurattiin 10 vuoden ajan 470 koehenkilöä (142 15–25-vuotiaista, 172 26–45-vuotiaista ja 156 46–55-vuotiaista), jotka olivat osallistuneet myös HPV-014 tutkimukseen ja saaneet kolmen annoksen perusrokotussarjan. Kymmenen vuoden kuluttua ensimmäisestä annoksesta 100 % koehenkilöistä 15–25-vuotiaiden ryhmässä, 99,2 % 26–45-vuotiaiden ryhmässä ja 96,3 % 46–55-vuotiaiden ryhmästä olivat edelleen seropositiiivisia HPV-16:lle. Vastaavasti HPV-18:lle seropositiiivisia oli 99,2 % (15–25-vuotiaat), 93,7 % (26–45-vuotiaat) ja 83,8 % (46–55-vuotiaat) koehenkilöistä. Kaikissa ikäryhmissä koehenkilöiden GMT-arvot pysyivät vähintään 5–32-kertaisina HPV-16:lle ja 3–14-kertaisina HPV-18:lle verrattuna luonnollisesta infektiosta parantuneiden naisten GMT-arvoihin (molempien antigeenien osalta).

Todisteet anamnestisesta vasteesta (immunologinen muisti)

Tutkimuksessa 024 (tutkimuksen 001/007 alatutkimus) Cervarixin altistusannos annettiin 65 koehenkilölle keskimäärin 6,8 vuoden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Viikon kuluttua altistusannoksen antamisesta havaittiin anamnestinen immunologinen vaste HPV-16:lle ja kuukauden

kuluttua HPV-18:lle (ELISA). Kuukauden kuluttua altistusannoksesta GMT-arvot ylittivät ne arvot, joita havaitaan yhden kuukauden kuluttua 3 annoksen perusrokotussarjasta.

Tehotietojen soveltaminen nuorista aikuisista naisista kasvuikäisiin nuoriin

Yhdistetyssä analyysissä (HPV-029, -30 ja -48) 99,7 % 9-vuotiaista tytöistä saavutti serokonversion HPV-tyypille 16 ja 100 % HPV-tyypille 18 kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukauden kohdalla). GMT-arvot olivat vähintään 1,4-kertaisia verrattuna arvoihin 10–14-vuotiailla ja 2,4-kertaisia verrattuna 15–25-vuotiaiden arvoihin.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (HPV-012 ja -013), jotka suoritettiin 10 – 14-vuotiailla tytöillä, kaikki rokotetut saavuttivat seropositiivisuuden HPV-tyypeille 16 ja 18 kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukauden kohdalla). GMT-arvot olivat vähintään kaksinkertaiset 15 – 25-vuotiaisiin naisiin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa (HPV-070 ja HPV-048), joissa 9–14-vuotiaat tytöt saivat rokotteen kahden annoksen aikataulun mukaan (kuukausina 0 ja 6 tai 0 ja 12) ja 15–25-vuotiaat nuoret naiset saivat Cervarixia normaalin kolmen annoksen aikataulun mukaan (kuukausina 0, 1 ja 6), kaikki tutkittavat olivat saavuttaneet serokonversion molempien HPV-tyyppien 16 ja 18 suhteen kuukauden kuluttua toisen annoksen saamisesta. 9–14-vuotiaiden tyttöjen immuunivaste kahden annoksen jälkeen oli samanarvoinen (non-inferior) kuin 15–25-vuotiaiden naisten vaste kolmen annoksen jälkeen.

Näihin immunogeenisuustietoihin perustuen voidaan päätellä, että Cervarix tehoaa 9–14-vuotiailla.

Immuunivasteen kesto 26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla

26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla tehdyssä faasi III:n tutkimuksessa (HPV-015) kaikki tutkittavat saavuttivat serokonversion kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saannista. 84 kuukauden aikapisteessä, eli 78 kuukautta täyden rokotussarjan saamisen jälkeen, alkutilanteessa seronegatiivisista naisista 99,3 % säilyi seropositiivisina anti-HPV-16-vasta-aineille ja 95,9 % vastaavasti anti-HPV-18-vasta-aineille. Kaikki alkutilanteessa seropositiiviset naiset säilyivät seropositiivisina sekä anti-HPV-16- että anti-HPV-18-vasta-aineille. Vasta-ainetasot olivat korkeimmillaan kuukauden 7 kohdalla, laskivat sitten vähitellen kuukauteen 18 asti, minkä jälkeen stabiloituivat ja säilyivät tasaisina kuukauteen 84 saakka.

Immunogeenisuus 10-18-vuotiailla miehillä

Immunogeenisuutta miehillä arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa; HPV-011 (N=173) ja HPV-040 (N=556). Tutkimus osoitti vastaavanlaista immunogeenisuutta sekä miehillä että naisilla. HPV-011 tutkimuksessa kaikki tutkittavat saavuttivat serokonversion sekä HPV-16:lle että 18:lle, ja GMT-tasot olivat samanarvoiset kuin 15–25-vuotiailla naisilla HPV -012 tutkimuksessa.

Kliinisen tehon soveltaminen peräaukon muutoksiin ja syöpiin

Tutkimuksia Cervarixin tehosta peräaukon premaligneihin muutoksiin ei ole tehty. Tutkimukset 9-14-vuotiailla tytöillä (HPV-071 tutkimus) ja 18–45-vuotiailla naisilla (HPV-010 tutkimus) ovat kuitenkin toistuvasti osoittaneet, että immuunivaste on korkeampi Cervarixille, kuin vertailuvalmisteelle, jolle teho peräaukon syöpää edeltäviä muutoksia vastaan on osoitettu kiistattomasti ja suojaa on osoitettu.

HIV-tartunnan saaneiden naisten immunogeenisuus

Etelä-Afrikassa suoritettussa HPV-020 tutkimuksessa 22 koehenkilöä, joilla ei ollut HIV-tartuntaa sekä 42 HIV-tartunnan saanutta koehenkilöä (WHO:n kliininen aste 1; ATP-immunogeenisuuskohortti) sai Cervarixia. Kaikki koehenkilöt olivat ELISA-määrittämissä seropositiivisia HPV-tyypeille 16 ja 18 kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukauden 7 kohdalla). Seropositiivisuus HPV-tyypeille 16 ja 18 säilyi kuukauteen 12 saakka. Tittereiden geometriset keskiarvot (GMT) näyttivät olevan pienemmät HIV-tartunnan saaneilla (95 % ei-päällekkäiset luottamusvälit) kuin niillä, joilla

HIV-infektiota ei ollut. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Funktionaalisia vasta-aineita ei määritetty. Ei tiedetä, suojaako Cervarix HIV-tartunnan saaneita naisia pitkäkestoiselta infektiolta tai syövän esiasteina pidettäviltä muutoksilta.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovelleta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, fertiliteetin, alkio-sikiö-kehityksen ja postnataalivaiheen tutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

Serologiset tiedot viittaavat siihen, että anti-HPV-16- ja anti-HPV-18-vasta-aineet kulkeutuvat äidinmaitoon rotilla. Rokotuksen aikaansaamien vasta-aineiden kulkeutumisesta ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi (NaCl)
Natriumdivetyfosfaattihydraatti ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Cervarix tulee antaa niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun rokote on otettu jääkaapista.

Säilyvyys on kuitenkin osoitettu jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 3 vuorokautta 8 °C - 25 °C:ssa tai korkeintaan yhden vuorokauden 25 °C - 37 °C:ssa säilytettäessä. Rokote pitää hävittää, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

Rokote suositellaan käytettäväksi heti ensimmäisen avaamisen jälkeen. Rokote on säilytettävä jääkaapissa (2 °C – 8 °C), ellei sitä käytetä heti avaamisen jälkeen. Rokote on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 6 tunnin sisällä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml suspensiota kahta annosta varten injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa korkki (butyylikumia).

Pakkauskoot: 1, 10 ja 100 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Säilytyksen aikana voi muodostua hienojakoinen valkoinen sakka ja kirkas väritön pintakerros. Tämä ei ole laadun huononemisen merkki.

Rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokotetta on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Moniannospakkausta käytettäessä, jokainen 0,5 ml annos vedetään ruiskuun steriiliä neulaa käyttäen. Varovaisuutta on noudatettava, ettei sisältö kontaminoidu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cervarix injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa
Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) sisältää:

Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 16 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 18 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa

¹Ihmisen papilloomavirus = HPV

² AS04-adjuvantti, joka sisältää 3- <i>O</i> -desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ³	50 mikrogrammaa
---	-----------------

³ adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺
---	--

⁴L1-proteiini viruksen kaltaisina, ei infektoita aiheuttavina partikkeleina (virus-like particle, VLP), jotka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla baculovirusekspressiosysteemissä, joka käyttää *Trichoplusia ni*:stä johdettuja Hi-5 Rix4446-soluja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.
Samea, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cervarix-rokote on tarkoitettu käytettäväksi 9 vuoden iästä alkaen ehkäisemään syöpää edeltäviä anogenitaalialueen (kohdunkaulan, vulvan, vaginan ja peräaukon) muutoksia ja kohdunkaulan syöpiä sekä peräaukon syöpiä, joiden aiheuttajina ovat tiettyä syöpää aiheuttavat ihmisen papilloomavirus (HPV) tyypit. Lisää tärkeää informaatiota käyttöaihetta tukevista tiedoista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Cervarixia tulee käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Rokotusaikataulu riippuu rokotettavan iästä.

Ikä ensimmäistä rokotusta annettaessa	Immunisaatio ja aikataulu
9–14 vuotiaat*	Kaksi erillistä 0,5 ml annosta. Toinen annos annetaan 5–13 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.
15 vuotiaat ja sitä vanhemmat	Kolme erillistä 0,5 ml annosta kuukausina 0, 1, 6**

* Jos toinen annos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmas annos tulee aina antaa.

** Jos rokotusaikatauluun tarvitaan joustovaraa, toinen annos voidaan antaa 1–2,5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos voidaan antaa 5–12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.

Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu. (ks. kohta 5.1).

Rokotussarja suositellaan saatettavaksi loppuun Cervarixilla, jos ensimmäinen rokotus on annettu Cervarixilla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 9-vuotiaat lapset)

Cervarixia ei suositella alle 9-vuotiaille lapsille, sillä immunogeenisuus- ja turvallisuustiedot puuttuvat tästä ikäryhmästä.

Antotapa

Cervarix annetaan olka-hartialihakseen. (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

Cervarix-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti tai ihonsisäisesti. Tietoja Cervarixin antamisesta ihon alle ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injektoitavan rokotteen kanssa, on pistokset annettava eri pistoskohtiin (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvinaisten rokotuksen antamista seuraavien anafylaktisten reaktioiden varalta tulee aina olla asianmukainen valmius hoitaa ja seurata potilasta, kuten kaikkia muitakin injisoitavia rokotteita annettaessa.

Eriyisesti nuorilla saattaa rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Cervarix-rokotteen antamista on lykättävä, jos potilaalla on vaikea akuutti kuumetauti. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei ole immunisaation vasta-aihe.

Rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti tai ihonsisäisesti. Tiedot Cervarixin antamisesta ihon alle puuttuvat.

Kuten muutkin lihaksensisäisesti annettavat rokotteet, Cervarix on annettava varoen henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö, sillä näillä henkilöillä lihaksensisäisestä annostuksesta voi seurata verenvuoto.

Kuten millä tahansa rokotteella suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla.

Cervarix suojaa vain HPV-alatyypien 16 ja 18 aiheuttamilta taudeilta ja jossain määrin tiettyjen muiden syöpää aiheuttavien HPV-alatyypien aiheuttamilta taudeilta (ks. kohta 5.1). Siksi sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta on edelleen suojauduttava asianmukaisesti.

Rokote on tarkoitettu vain ennaltaehkäisevään käyttöön. Cervarixilla ei ole vaikutusta aktiiviseen HPV-infektioon eikä olemassa olevaan kliiniseen tautiin. Rokotteella ei ole osoitettu olevan terapeuttista tehoa. Tästä syystä rokote ei ole tarkoitettu kohdunkaulan syövän hoitoon eikä kohdunkaulan intraepiteelialisten neoplasioiden (CIN) hoitoon. Cervarix ei myöskään ole tarkoitettu muiden tunnettujen HPV:hen liittyvien muutosten eikä olemassa olevien, rokotteen alatyypien tai niiden alatyypien, joita ei ole rokotteessa, aiheuttamien HPV-infektioiden etenemisen estämiseen (ks. kohta 5.1 ”Teho naisilla, joilla oli todisteita HPV-16 tai HPV-18 tyyppien aiheuttamasta infektiosta tutkimuksen alkaessa”).

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan seulontatutkimuksia. Mikään rokote ei ole 100 % tehokas eikä Cervarix ei suojaa kaikilta HPV-alatyypeiltä eikä olemassa olevilta HPV-infektioilta. Tästä syystä kohdunkaulan seulontatutkimukset ovat edelleen ratkaisevan tärkeitä ja niiden osalta tulee noudattaa paikallisia suosituksia.

Suojan kestoa ei ole täysin selvitetty. Tehosteannoksen tai -annosten ajankohtaa ja tarvetta ei ole määritetty.

Saatavilla ei ole tietoja Cervarixin käytöstä immuunivasteeltaan heikentyneille henkilöille (esim. immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille), lukuun ottamatta HIV-tartunnan saaneita oireettomia potilaita, joiden immunogeenisuudesta on rajoitetusti tietoa (ks. kohta 5.1). Kuten muillakaan rokotteilla, näillä henkilöillä ei ehkä saavuteta riittävää immuunivastetta.

Cervarixin vaihdettavuutta toisten HPV-rokotteiden kanssa ei ole tutkittu turvallisuuden, immunologisuuden tai tehon suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kolmen kuukauden aikana ennen ensimmäistä rrokotusta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä (d) -, jäykkäkouristus (T) - ja soluton hinkuyskä (ap) -tehosteyhdistelmärokotteen kanssa. Tehosteyhdistelmärokote voi myös sisältää inaktivoituja poliomyeliitti (IPV) -komponentteja (dTap ja dTap-IPV-rokotteet). Kummankaan rokotteen aikaansaamassa vasta-aineiden muodostuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vuorovaikutuksia. Kun Cervarix rokotussarja annettiin kuukauden kuluttua dTap-IPV-yhdistelmärokotteen jälkeen, anti-HPV-16:n ja anti-HPV-18:n GMT-arvoissa oli havaittavissa suuntaus heikkenemiseen verrattuna tilanteisiin, joissa Cervarix annetaan yksin. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti hepatiitti A (inaktivoitu) ja hepatiitti B (rDNA) yhdistelmärokotteen kanssa (Twinrix) tai hepatiitti B (rDNA) -rokotteen kanssa (Engerix-B). Cervarixin ja Twinrixin samanaikainen anto ei ole osoittanut mitään kliinisesti merkittävää

vuorovaikutusta HPV ja hepatiitti A antigeenien vasta-ainemuodostuksessa. Anti-HBs:n vasta-aineen geometriset keskiarvopitoisuudet olivat merkittävästi matalammat, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon, sillä suojan antavat vasta-ainetasot eivät muuttuneet. 98,3 % rokotetuista saavutti anti-HBs ≥ 10 mIU/ml vasta-ainetitterit, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti. 100 % rokotetuista saavutti vastaavan arvon, kun Twinrixia annettiin yksinään. Samanlaisia tuloksia havaittiin, kun Cervarix annettiin samanaikaisesti Engerix-B:n kanssa. Anti-HBs-arvot olivat ≥ 10 mIU/ml 97,9 %:lla koehenkilöistä verrattuna 100 %:iin, kun Engerix-B annettiin yksinään.

Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, rokotteet tulee aina antaa eri injektiokohtiin.

Käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa noin 60 % Cervarixia saaneista naisista käytti hormonaalista ehkäisyvalmistetta. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksista Cervarixin tehoon ei ole näyttöä.

Käyttö systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa

Ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cervarixia ei ole erityisesti tutkittu raskaana olevilla naisilla. Raskaana olevista naisista sairaustietokannoista, epidemiologisista tutkimuksista ja kliinisten tutkimusten tahattomista altistustapauksista kerätyt tiedot eivät ole riittäviä johtopäätösten tekemiseen siitä vaikuttaako Cervarixilla rokottaminen raskauden epäsuotuisten lopputulosten riskiin mukaan lukien spontaanit keskenmenot.

Kliinisen tutkimusohjelman aikana on kuitenkin raportoitu kaikkiaan 10476 raskautta, joista 5387 ilmeni Cervarix-ryhmässä. Raskauden kulku oli molemmissa ryhmissä samanlainen. Esim. normaalien lapsien, epämuodostumien, ennenaikaisten synnytysten ja spontaanien aborttien määrässä ei ollut eroa.

Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haittavaikutuksiin hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataalikehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä on parempi välttää Cervarixin käyttöä raskauden aikana. Raskaana olevia tai raskautta yrittäviä naisia neuvotaan lykkäämään tai keskeyttämään rokottautuminen kunnes raskaus on päättynyt.

Imetys

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty Cervarixin vaikutuksia imeväisiin antamalla rokotetta imettävälle äidille.

Cervarixia tulee käyttää imetyksen aikana vain tilanteissa, joissa mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Tietoja vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cervarixin vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Jotkut kohdassa 4.8 ”haittavaikutukset” mainitut vaikutukset voivat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Kliinisissä tutkimuksissa Cervarixia on saanut 16142 naista ja kontrollia 13811 naista. Tutkimuksiin otettiin tyttöjä ja naisia, jotka olivat 10 - 72-vuotiaita (näistä 79,2 % oli 10 – 25-vuotiaita lähtötilanteessa). Henkilöitä seurattiin vakavien haittatapahtumien osalta koko tutkimuksen ajan. Ennalta laaditun suunnitelman mukaan osaa tutkittavista (Cervarix-ryhmä = 8130, kontrolli-ryhmä = 5786) seurattiin haittatapahtumien osalta 30 päivää jokaisen injektion jälkeen. Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin otettiin 10–18-vuotiaita miehiä, 2617 miestä sai Cervarixia ja heitä seurattiin aktiivisella turvallisuusseurannalla.

Tavallisin haittavaikutus rokotuksen jälkeen oli injektiokohdan kipu, jota esiintyi 78 %:n frekvenssillä kaikkien annettujen annosten jälkeen. Valtaosa reaktioista oli lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne kestäneet kauan.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita tutkija piti mahdollisesti rokotukseen liittyvinä, on luokiteltu yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheys raportoidaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa kerätty tieto		
Infektiot	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektiot
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Maha-suolikanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Kutina, ihottuma, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipua, punoitusta ja turvotusta pistoskohdassa, väsymys
	Yleinen	Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Melko harvinainen	Muut reaktiot injektio-kohtassa kuten kovettuma, paikallinen tuntohäiriö
Markkinoille tulon jälkeen kerätty tieto		
Veri ja imukudos	Tuntematon *	Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	Allergiset reaktiot (anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien), angioedeema.
Hermosto	Tuntematon*	Pyörtyminen tai vasovagaalinen vaste injektioille. Vasteeseen on joskus liittynyt toonis-kloonisia liikkeitä (ks. kohta 4.4)

* Näitä tapahtumia on raportoitu spontaanisti, minkä vuoksi niiden frekvenssiä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti

Kliinisissä tutkimuksissa turvallisuuslöydökset olivat samanlaisia aiemman tai ajankohtaisen HPV-infektion sairastaneilla kuin henkilöillä, jotka olivat negatiivisia kasvaimia aiheuttavalle HPV DNA:lle tai seronegatiivisia HPV-16- ja HPV-18-vasta-aineille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, Papilloomavirusrokotteet: ATC-koodi J07BM02.

Vaikutusmekanismi

Cervarix ei itse aiheuta infektiota. Cervarix on rekombinanttirokote, joka sisältää adjuvanttia ja pitkälle puhdistettuja virustenkaltaisia partikkeleita (VLP). Partikkelit ovat peräisin onkogeneenisten

HPV-tyyppien 16 ja 18 L1-kapsidiproteiinista. Koska VLP-partikkelit eivät sisällä viruksen DNA:ta ne eivät voi infektoida soluja, lisääntyä eivätkä aiheuttaa sairautta. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että L1 VLP-rokotteiden teho perustuu niiden aikaansaamaan humoraaliseen immuunivasteeseen.

HPV-alatyypit 16 ja 18 aiheuttavat arviolta noin 70 % kohdunkaulan syövästä, 90 % peräaukon syövästä, 70 % HPV-tyyppisiin liittyvästä korkea-asteisista vulvan ja vaginan intraepiteliaalisista neoplasioista ja 78 % HPV-tyyppisiin liittyvästä korkea-asteisista peräaukon (AIN 2/3) intraepiteliaalisista neoplasioista. Muut syöpää aiheuttavat HPV-tyypit voivat myös aiheuttaa anogenitaalialueen syöpiä (noin 30 %). HPV-45, -31 ja -33 ovat kolme yleisintä HPV-tyyppiä, jotka eivät sisälly rokotteeseen, mutta joita tavataan levyepiteelikohdunkaulansyövässä (12,1 %) ja adenokarsinoomassa (8,5 %).

Kohdassa 4.1 mainittu termi ”syöpää edeltävä anogenitaalialueen muutos” tarkoittaa korkea-asteista kohdunkaulan intraepiteliaalista neoplasiaa (CIN 2/3), korkea-asteista vulvan intraepiteliaalista neoplasiaa (VIN2/3), korkea-asteista vaginan intraepiteliaalista neoplasiaa (VaIN2/3) ja korkea-asteista peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN 2/3).

Kliiniset tutkimukset

Kliininen teho 15 – 25-vuotiailla naisilla

Cervarixin teho on selvitetty kahdessa kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasi II ja III kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 19778 iältään 15 - 25-vuotiasta naista.

Faasi II tutkimuksen (001/007) sisäänottokriteerit:

- onkogeenisten HPV-DNA löydösten piti olla negatiivisia (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68).
- seronegatiivisuus HPV-16 ja HPV-18 vasta-aineiden suhteen
- normaali sytologia

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli HPV-16 ja/tai HPV-18 aiheuttama infektio. 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio oli toinen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Faasi III tutkimuksessa (008) tutkittiin naisia ilman esiseulontaa. Naiset rokotettiin lähtötilanteen sytologiasta ja HPV- ja DNA-statuksesta riippumatta, eli HPV-infektion läsnäolo ei ollut poissulkukriteeri.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli CIN 2+, jonka taustalla oli HPV-16 ja/tai HPV-18 (HPV-16/18). Kohdunkaulan 2. ja 3. asteen intraepiteliaalinen neoplasia (CIN 2/3) ja kohdunkaulan adenokarsinooma *in situ* (AIS) olivat kliinisissä tutkimuksissa kohdunkaulansyövän sijaismuuttujina. Toissijainen päätetapahtuma oli 6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio.

Vähintään 6 kuukautta kestävä jatkuvan infektion on myös osoitettu olevan asianmukainen kohdunkaulansyövän sijaismuuttuja 15–25-vuotiailla naisilla.

Ennaltaehkäisevä teho HPV-16 ja HPV-18-infektiota vastaan henkilöillä, jotka eivät olleet altistuneet onkogeenisille HPV-tyypeille.

Tutkimuksessa 001 naiset (N= 1113) rokotettiin ja teho tutkittiin aina 27. kuukauteen asti. Jatkoseuranta oli tutkimuksessa 007 osalla rokotetuista (N=776) aina 6,4 vuoteen asti (noin 77 kuukauteen asti) ensimmäisestä annoksesta (seuranta-ajan keskiarvo oli 5,9 vuotta) Tutkimuksessa 001 oli viisi 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa HPV-16/18-infektiota (4 HPV-16; 1 HPV-18) kontrolliryhmässä ja yksi HPV-16-tapahtuma rokoteryhmässä. Tutkimuksessa 007 Cervarixin teho 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa HPV-16/18-infektiota vastaan oli 100 % (95 % CI: 80,5; 100). Kontrolliryhmässä oli kuusitoista pitkäaikaista HPV-16-infektiota ja viisi pitkäaikaista HPV-18-infektiota.

Tutkimuksessa HPV-023 tutkimuksen 001/007 brasilialaisen kohortin tutkittavia (N=437) seurattiin ensimmäisestä annoksesta. Seuranta-ajan keskiarvo oli 8,9 vuotta (keskihajonta 0,4 vuotta). HPV-023-

tutkimuksen lopussa rokoteriivissä ei ollut yhtään HPV-16/18:n aiheuttamaa infektiotapausta tai histopatologista leesiota. Kontrolliryhmässä oli neljä 6 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota ja yksi 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio. Tutkimusta ei ollut suunniteltu siten, että voima riittää osoittamaan eroa rokote- ja kontrolliryhmien välillä näiden päätapahtumien suhteen.

Ennaltaehkäisevä teho HPV-tyyppijä 16/18 vastaan naisilla, jotka eivät olleet altistuneet HPV-16 ja/tai HPV-18 tyypeille.

Tutkimuksessa HPV-008 ensisijaiset analyysit tehokkuudesta suoritettiin According to Protocol (ATP) -kohortissa (ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille). Tämä ryhmä koostui naisista, joilla oli normaali sytologia tai lieväasteinen sytologinen muutos tutkimuksen alkaessa. Ainoastaan korkea-asteinen sytologinen muutos (0,5 % koko populaatiosta) oli poissulkukriteeri. Tapauksia alettiin laskea ATP-ryhmässä päivänä 1 kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Kaiken kaikkiaan 74 % tutkimukseen osallistuneista naisista oli sekä HPV-16- että HPV-18-negatiivisia (toisin sanoen DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia tutkimuksen alkaessa). HPV-008-tutkimuksessa on tehty kaksi analyysiä: tapahtumiin pohjautuva analyysi suoritettiin, kun ATP-kohortissa oli kertynyt vähintään 36 CIN 2+ -tapausta, jonka taustalla oli HPV-16/18, ja tutkimuksen loppuanalyysi.

Rokotteen teho ensisijaista tehoa mittaavaa päätapahtumaa CIN 2+:a vastaan esitetään taulukossa 1. Cervarixin tehoa HPV-16- ja HPV-18-taustaisia CIN 3+ - muutoksia vastaan arvioitiin lisäanalyysissä.

Taulukko 1: Rokotteen teho korkea-asteisiin HPV-16/18-taustaisiin kohdunkaulan muutoksiin (ATP-ryhmä)

HPV-16/18 päätapahtuma	ATP-kohortti ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolli (N = 7305)	% Teho (95 % CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7;98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6;99,1)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille (HPV-16 tai HPV-18)
⁽²⁾ Pitää sisällään neljä CIN 2+ -tapausta ja kaksi CIN 3+ -tapausta, joissa toinen syöpää aiheuttava HPV-tyyppi todettiin muutoksessa samanaikaisesti HPV-16- tai HPV-18-alatyyppin kanssa. Nämä tapaukset suljettiin pois HPV-tyyppijä erottelevasta jatkotutkimuksesta (ks. taulukon alla oleva teksti).
⁽³⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 40 kuukautta 3. annoksen jälkeen

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissä teho oli 92,9 % (96,1 % CI: 79,9; 98,3) CIN 2+ vastaan ja 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1) CIN 3+ vastaan. Lisäksi osoitettiin tilastollisesti merkitsevä rokotteen teho CIN 2+ -tapauksia vastaan, joiden taustalla oli joko HPV-16 tai HPV-18 yksinään.

Jatkotutkimuksissa potilaiden, joilla oli useamman HPV-tyypin aiheuttama muutos, HPV-tyypit identifioitiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) muutoksesta otetun näytteen lisäksi vähintään yhdestä niistä kahdesta sytologisesta näytteestä, jotka otettiin ennen tutkimusta. Näin erotettiin HPV-tyyppi tai -tyypit, jotka todennäköisesti aiheuttivat muutoksen (HPV-tyyppimääritys). Tästä post hoc -analyysistä jätettiin pois (rokoteriivistä ja kontrolliryhmästä) ne tapaukset, joiden ei katsottu olevan kausaalissa yhteydessä tutkimuksen aikana saatuihin HPV-16 tai HPV-18 infektiioihin. HPV-tyyppijä erottelevassa post hoc -analyysissä todettiin rokoteriivissä olleen yksi CIN 2+ -tapaus ja kontrolliryhmässä 92 tapausta (teho 98,9 % (95 % CI: 93,8;100)). Tutkimuksen

loppuanalyysissa rokoteriivissä ei ollut yhtään CIN 3+ -tapausta, kun kontrolliryivissä oli 22 tapausta (teho 100 % (95 % CI: 81,8;100)).

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissa rokotteen teho HPV-16/18 -taustaisia CIN 1-muutoksia vastaan ATP-ryivissä oli 94,1 % (96,1 % CI: 83,4;98,5). Rokotteen teho HPV-16/18 -taustaisia CIN 1+ -muutoksia vastaan ATP-ryivissä oli 91,7 % (96,1 % CI: 82,4;96,7). Tutkimuksen loppuanalyysissa rokotteen teho HPV-16/18 -taustaisia CIN 1-muutoksia vastaan ATP-kohortissa oli 92,8 % (95 % CI: 87,1;96,4).

Tutkimuksen loppuanalyysissä oli rokoteriivissä 2 ja kontrolliryivän ATP-kohortissa 7 VIN2+- tai VaIN2+-tapausta, jotka liittyivät HPV-alatyyppeihin 16 tai 18. Tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt osoittamaan eroa rokote- ja kontrolliryivien välillä näissä päätetapahtumissa.

Rokotteen teho ATP-ryivissä tutkimuksen lopussa HPV-16/18-taustaisia virologisia päätetapahtumia (6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio) vastaan esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia virologisia päätetapahtumia vastaan (ATP-ryivä)

HPV-16/18 päätetapahtuma	ATP-kohortti ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrolli (N = 7305)	% Teho (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
12 kuukautta kestävä, jatkuva infektiio	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = tutkimusryivään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä
⁽¹⁾ ATP-ryivään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia kuukautena 0 ja DNA-negatiivisia kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille (HPV-16 tai HPV-18)
⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 40 kuukautta 3. annoksen jälkeen

Tapahtumiin pohjautuvassa analyysissa tehutulokset olivat 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) 6 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota vastaan ja 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) 12 kuukautta kestävä, jatkuvaa infektiota vastaan.

Rokotteen teho HPV-16- ja HPV-18 -alatyyppejä vastaan naisilla, joilla oli HPV-16 tai HPV-18 tyypin aiheuttama infektiio tutkimuksen alkaessa.

Rokote ei suojannut niiden HPV-tyyppien aiheuttamilta infektiioilta, joissa henkilö oli HPV-DNA positiivinen lähtötilanteessa. Jos henkilö lähtötilanteessa oli HPV-positiivinen yhdelle rokotteen sisältämälle HPV-tyypille, niin rokote suojasi toisen rokotteeseen sisältyvän HPV-tyypin aiheuttamilta taudeilta.

Rokotteen teho HPV-16 ja HPV-18 -alatyyppejä vastaan naisilla, joilla oli tai ei ollut HPV-16 tai HPV-18 -alatyypin aiheuttamaa aikaisempaa infektiota tai tautia.

Ryivä joka sai rokotteen (Total Vaccinated Cohort = TVC) koostui kaikista niistä henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta. Tähän ryivään kuuluivat myös naiset, joilla oli tai ei ollut aktiivista tai aikaisempaa HPV-infektiota. TVC-ryivän tapausten laskenta alkoi päivänä 1 ensimmäisestä rokotteesta.

TVC-ryhmässä rokotteen tehon oletettiin olevan heikompi, sillä tässä ryhmässä oli myös naisia, joilla jo oli infektiota/muutoksia. Näihin Cervarixilla ei odotettu olevan tehoa. TVC-ryhmä voi suunnilleen vastata 15–25-vuotiaiden naisten yleisväestöä.

Taulukossa 3 esitetään TVC-ryhmässä havainnoinut rokotteen teho korkea-asteisia HPV-16/18-taustaisia kohdunkaulan muutoksia vastaan tutkimuksen lopussa.

Taulukko 3. Rokotteen teho korkea-asteisia HPV-16/18-taustaisia kohdunkaulan muutoksia vastaan TVC-ryhmässä

HPV-16/18 päätetapahtuma	TVC ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrolli (N = 8708)	% Teho (95% CI)
	n	n	
CIN 2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN 3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä

⁽¹⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta. Tämä ryhmä pitää sisällään naiset, joilla oli infektiota/muutoksia lähtötilanteessa.

⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen

Rokotteen teho HPV 16/18 -taustaisia virologisia päätetapahtumia (6 kuukautta ja 12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio) vastaan TVC-ryhmässä tutkimuksen lopussa esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Rokotteen teho HPV 16/18-taustaisia virologisia päätetapahtumia vastaan (TVC-ryhmä)

HPV-16/18 päätetapahtuma	TVC ⁽¹⁾		
	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)
	n/N	n/N	
6 kuukautta kestävä, jatkuva infektio	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12 kuukautta kestävä, jatkuva infektio	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä
n = tapausten määrä

⁽¹⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta.

⁽²⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen

Rokotteen kokonaisvaikutus HPV-tautitaakkaan

Tutkimuksessa HPV-008 korkea-asteisten kohdunkaulan muutosten insidenssiä rokoteryhmän ja lumelääkeryhmän välillä verrattiin riippumatta muutoksen taustalla olevasta HPV-DNA-tyypistä. TVC-ryhmässä ja ilman HPV-altistusta olleessa TVC-alaryhmässä rokotteen teho osoitettiin korkea-asteisia kohdunkaulan muutoksia vastaan tutkimuksen lopussa (taulukko 5). Ilman altistusta olevaan TVC-alaryhmään kuuluivat naiset, joilla oli normaali sytologia tutkimuksen alkaessa, ja jotka olivat HPV-DNA negatiivisia 14 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille sekä seronegatiivisia HPV-16:lle ja HPV-18:lle.

Taulukko 5. Rokotteen teho korkea-asteisiin kohdunkaulan muutoksiin muutoksessa olevasta HPV-DNA-tyypistä riippumatta

	Tutkimuksen loppuanalyysi ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrolli		% Teho (95% CI)
	N	Tapaukset	N	Tapaukset	
CIN 2+					
Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä ⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC-ryhmä ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN 3+					
Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC-ryhmä ⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = tutkimusryhmään osallistuneiden henkilöiden lukumäärä					
⁽¹⁾ Ilman HPV-altistusta oleva TVC-alaryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden annoksen rokotetta ja joilla lähtötilanteessa oli normaali sytologia ja jotka olivat HPV-DNA-negatiivisia 14 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille ja seronegatiivisia HPV-16:n ja HPV-18:n suhteen.					
⁽²⁾ TVC-ryhmä koostui kaikista niistä rokotetuista henkilöistä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, lähtötilanteen HPV-DNA-statuksesta, sytologiasta ja serostatuksesta riippumatta.					
⁽³⁾ seuranta-aika oli keskimäärin 44 kuukautta 1. annoksen jälkeen					

Tutkimuksen loppuanalyysissa Cervarix vähensi lopullisia kohdunkaulan hoitoja (mukaan lukien sähkösilmutkahoito (LEEP), veitsikonisaatio ja laserhoidot) 70,2 %:lla (95 % CI: 57,8;79,3) ilman HPV-altistusta olevassa TVC-alaryhmässä ja 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) TVC-ryhmässä.

Ristisuojaiteho

HPV-008-tutkimuksessa on tutkittu Cervarixin ristisuojaitehoa histopatologisiin ja virologisiin päätetapahtumiin (jatkuva infektio) 12 syöpää aiheuttavalle HPV-tyypille, joita rokote ei sisällä. Tutkimuksessa ei pystytty määrittämään rokotteen tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan. Useat rinnakkaiset infektiot CIN2+ -leesioissa sekoittivat ensisijaisten päätetapahtumien analyyseja. Useat samanaikaiset infektiot häiritsevät virologisia päätetapahtumia vähemmän kuin histopatologisia päätetapahtumia.

HPV-31, HPV-33 ja HPV-45 -tyyppien kohdalla osoitettiin yhdenmukainen ristisuojaiteho 6 kuukautta kestäviin, jatkuviin infektiioihin ja CIN 2+ -pätetapahtumissa kaikissa tutkimusryhmissä

Tutkimuksen lopussa rokotteen teho 6 kuukautta kestävä jatkuvaa infektiota ja CIN 2+ -muutoksia vastaan, kun taustalla oli yksi tai useampi syöpää aiheuttava HPV-tyyppi, joita ei ole rokotteessa, esitetään taulukossa 6 (ATP-ryhmä).

Taulukko 6: Rokotteen teho rokotteeseen kuulumattomia syöpää aiheuttavia HPV-tyyppejä vastaan

ATP ⁽¹⁾						
HPV-tyyppi	6 kuukautta kestävä, jatkuva infektio			CIN 2+		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)	Cervarix	Kontrolli	% Teho (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16-taustaiset tyypit (A9-kannat)						
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-taustaiset tyypit (A7-kannat)						
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)
Muut tyypit						
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= tapausten määrä						
⁽¹⁾ ATP-ryhmään kuuluivat naiset, jotka olivat saaneet 3 rokoteannosta ja jotka olivat DNA-negatiivisia kuukautena 0 ja kuukautena 6 analysoitavana olevalle HPV-tyypille						
Rokotteen tehoon liittyvän luottamusvälin rajat selvitettiin. Kun arvo 0 sisältyy luottamusväliin, ja CI:n alaraja on <0, tehoa ei pidetä tilastollisesti merkitsevänä.						
Teho CIN 3:a vastaan osoitettiin vain, kun taustalla oli HPV-31 eikä näyttöä suojasta AIS:ia vastaan ollut millekään HPV-tyypille.						

Kliininen teho 26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla

Cervarixin tehoa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa (HPV-015), johon osallistui yhteensä 5778 naista, jotka olivat iältään 26–72-vuotiaita (mediaani: 37,0 vuotta). Tutkimus suoritettiin Pohjois-Amerikassa, Latinalaisessa Amerikassa, Aasian ja Tyynenmeren alueella ja Euroopassa. Lopullinen analyysi suoritettiin tutkimuksen päätyttyä, seitsemän vuotta ensimmäisen rokotuksen jälkeen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli virologisen ja histopatologisen päätetapahtuman yhdistelmä: HPV-16/18:aan liittyvä kuusi kuukautta kestävä jatkuva infektiota ja/tai CIN1+.

Ensisijaiset tehoanalyysit suoritettiin ATP-tehotutkimusalaryhmässä sekä TVC-ryhmässä, johon kuului 15 %:n osajoukko naisia, joilla oli ollut aiempi HPV:hen liittyvä infektiota tai tauti (määritelmänä poikkeama kahdessa tai useammassa peräkkäisessä irtosolukokeessa, poikkeama kolposkopiassa tai koepalassa, tai kohdunkaulan hoitotoimenpide poikkeavan irtosolunäytteen tai kolposkopian jälkeen). Tämän osajoukon sisällyttäminen tutkimukseen mahdollisti profylaktisen tehon arvioinnin sellaisessa populaatiossa, jonka katsotaan kuvastavan todellista potilasjoukkoa, sillä kohdunkaulan seulontatutkimukset tyypillisesti kohdennetaan aikuisten naisten ikäryhmään.

Yhteenvedo rokotteen tehosta tutkimuksen perusteella on tiivistetty alla olevaan taulukoon.

Tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että vähintään kuusi kuukautta kestäneen jatkuvan infektion ehkäisy olisi merkittävä sijaismarkkeri kohdunkaulan syövän ehkäisyssä 26-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla.

Taulukko 7: Rokotteen teho HPV-015-tutkimuksen loppupäätelmissä

Päätetapahtuma	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolli	% Teho	Cervarix	Kontrolli	% Teho
	n/N	n/N	(96,2% CI)	n/N	n/N	(96,2% CI)
HPV-16/18						
6 kk kestävä jatkuva infektio ja/tai CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6 kk kestävä jatkuva infektio	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6 kk kestävä jatkuva infektio ainoastaan lähtötilanteessa seropositiivisilla koehenkilöillä	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
Ristisuojaiteho						
HPV-31 6 kk kestävä jatkuva infektio	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6 kk kestävä jatkuva infektio	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N = tutkimusryhmään osallistuneiden koehenkilöiden lukumäärä n = tutkittavien, joilla raportoitiin vähintään yksi tapahtuma, lukumäärä tutkimusryhmässä CI = luottamusväli ASC-US = atyyppisiä soluja, joiden merkitys on epäselvä (epänormaali sytologia) ⁽¹⁾ 3 rokoteannosta, DNA-negatiivisia ja seronegatiivisia aikapisteessä 0 kk ja DNA-negatiivisia 6 kuukauden kohdalla merkittävien HPV-tyyppien suhteen (HPV-16 ja/tai HPV-18) ⁽²⁾ vähintään yksi rokoteannos, riippumatta HPV-DNA- ja serostatuksesta aikapisteessä 0 kk. Sisältää 15 % tutkittavia, joilla oli aikaisemmin ollut HPV-tauti/infektio						

Teho \geq ASC-US (epänormaali sytologia) -muutoksia vastaan, kun taustalla oli syöpää aiheuttava tyyppi, jota ei ole rokotteen, oli 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Teho CIN1+-muutoksia vastaan oli 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) riippumatta siitä, mikä HPV-tyyppi muutoksesta löydettiin (TVC).

Tutkimuksessa ei saatu näyttöä suojasta HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan 25-vuotiailla ja sitä vanhemmilla koehenkilöillä, jotka tutkimuksen alussa olivat DNA-positiivisia ja/tai joilla oli havaittu epänormaalia sytologiaa.

Immunogeenisuus

Immuunivaste Cervarixille perusrokotussarjan jälkeen

HPV-rokotteilla ei ole havaittu alinta vasta-ainetasoa, jotka olisi yhteydessä HPV-16/18-taustaisten 2. ja 3. asteen CIN muutosten tai pitkäaikaisen infektion ennaltaehkäisyyn.

Vasta-aineet HPV-tyyppiä 16 ja 18 vastaan mitattiin tyyppi-spesifisellä suoralla ELISA-menetelmällä (versio 2, MedImmune methodology, GSK:n modifioima), jonka on osoitettu korreloivan pseudoviruspartikkeliin perustuvaan neutralisaatiomenetelmään (PBNA).

Cervarixin kolmen annoksen aikaansaama immunogeenisuus on arvioitu 5465 naisella, joiden ikä oli 9–55 vuotta yli 800 miehellä, joiden ikä oli 10-18 vuotta.

Kliinisissä tutkimuksissa alun perin seronegatiivisista henkilöistä yli 99 % oli muuttunut HPV-16 ja HPV-18 positiiviseksi yhden kuukauden kuluessa kolmannelta annoksesta. Rokotteen indusoimien IgG-tittereiden geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titers, GMT) olivat selvästi yli luonnollisesta HPV-infektiosta parantuneiden naisten arvojen. Rokotusta edeltävästi seropositiiviset ja seronegatiiviset henkilöt saavuttivat samanlaiset titterit rokotuksen jälkeen.

Immuunivasteen säilyminen Cervarixille

Tutkimuksessa 001/007 immuunivastetta HPV-tyyppiä 16 ja 18 vastaan seurattiin 76 kuukauden ajan ensimmäisestä annoksesta naisilla, joiden ikä rokotushetkellä oli 15 – 25 vuotta. Tutkimuksessa 023 (joka oli tutkimuksen 001/007 osatutkimus) immuunivastetta seurattiin 113 kuukautta. Rokotetta saaneessa ryhmässä 92 koehenkilöltä saatiin immunogeenisuustietoja 107 – 113 kuukauden aikana ensimmäisestä rokoteannoksesta ja seuranta-ajan mediaani oli 8,9 vuotta. Näistä henkilöistä 100 % (95 % CI: 96,1;100) oli HPV-16 ja HPV-18 seropositiivisia ELISA-määrittelyssä.

Rokotteen aikaansaamien IgG-tittereiden GMT-arvot sekä HPV-16 että HPV-18 tyyppiä vastaan olivat korkeimmillaan 7. kuukauden kohdalla. Tämän jälkeen arvot laskivat kunnes 18. kuukauden kohdalla saavutettiin taso, josta arvot eivät 107 – 113 kuukauden seuranta-aikana enää laskeneet. Seurannan lopussa sekä HPV-16 että HPV-18 GMT-arvot (ELISA) olivat vielä vähintään 10 kertaa korkeammat kuin GMT-arvot (ELISA) naisilla, jotka aikaisemmin ovat sairastaneet HPV-infektion mutta toipuneet siitä (luonnollinen infektiio).

Tutkimuksessa 008 immunogeenisuus oli 48 kuukauden ajan samanlainen kuin tutkimuksessa 001. Neutraloivien vasta-aineiden kinetiikka oli samanlainen.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 014), joka suoritettiin 15–55-vuotiailla naisilla, kaikilla rokotetuilla saavutettiin seropositiivisuus HPV-tyyppiä 16 ja 18 vastaan kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukaudella). GMT-arvot olivat kuitenkin matalammat yli 25-vuotiailla naisilla.

Jatkotutkimuksessa HPV-060 seurattiin 10 vuoden ajan 470 koehenkilöä (142 15–25-vuotiaista, 172 26–45-vuotiaista ja 156 46–55-vuotiaista), jotka olivat osallistuneet myös HPV-014 tutkimukseen ja saaneet kolmen annoksen perusrokotussarjan. Kymmenen vuoden kuluttua ensimmäisestä annoksesta 100 % koehenkilöistä 15–25-vuotiaiden ryhmässä, 99,2 % 26–45-vuotiaiden ryhmässä ja 96,3 % 46–55-vuotiaiden ryhmästä olivat edelleen seropositiivisia HPV-16:lle. Vastaavasti HPV-18:lle seropositiivisia oli 99,2 % (15–25-vuotiaat), 93,7 % (26–45-vuotiaat) ja 83,8 % (46–55-vuotiaat) koehenkilöistä. Kaikissa ikäryhmissä koehenkilöiden GMT-arvot pysyivät vähintään 5–32-kertaisina HPV-16:lle ja 3–14-kertaisina HPV-18:lle verrattuna luonnollisesta infektiosta parantuneiden naisten GMT-arvoihin (molempien antigeenien osalta).

Todisteet anamnestisestä vasteesta (immunologinen muisti)

Tutkimuksessa 024 (tutkimuksen 001/007 alatutkimus) Cervarixin altistusannos annettiin 65 koehenkilölle keskimäärin 6,8 vuoden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Viikon kuluttua altistusannoksen antamisesta havaittiin anamnestinen immunologinen vaste HPV-16:lle ja kuukauden

kuluttua HPV-18:lle (ELISA). Kuukauden kuluttua altistusannoksesta GMT-arvot ylittivät ne arvot, joita havaitaan yhden kuukauden kuluttua 3 annoksen perusrokotussarjasta.

Tehotietojen soveltaminen nuorista aikuisista naisista kasvuikäisiin nuoriin

Yhdistetyssä analyysissä (HPV-029, -30 ja -48) 99,7 % 9-vuotiaista tytöistä saavutti serokonversion HPV-tyypille 16 ja 100 % HPV-tyypille 18 kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukauden kohdalla). GMT-arvot olivat vähintään 1,4-kertaisia verrattuna arvoihin 10–14-vuotiailla ja 2,4-kertaisia verrattuna 15–25-vuotiaiden arvoihin.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (HPV-012 ja -013), jotka suoritettiin 10 – 14-vuotiailla tytöillä, kaikki rokotetut saavuttivat seropositivisuuden HPV-tyypeille 16 ja 18 kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukauden kohdalla). GMT-arvot olivat vähintään kaksinkertaiset 15 – 25-vuotiaisiin naisiin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa (HPV-070 ja HPV-048), joissa 9–14-vuotiaat tytöt saivat rokotteen kahden annoksen aikataulun mukaan (kuukausina 0 ja 6 tai 0 ja 12) ja 15–25-vuotiaat nuoret naiset saivat Cervarixia normaalin kolmen annoksen aikataulun mukaan (kuukausina 0, 1 ja 6), kaikki tutkittavat olivat saavuttaneet serokonversion molempien HPV-tyyppien 16 ja 18 suhteen kuukauden kuluttua toisen annoksen saamisesta. 9–14-vuotiaiden tyttöjen immuunivaste kahden annoksen jälkeen oli samanarvoinen (non-inferior) kuin 15–25-vuotiaiden naisten vaste kolmen annoksen jälkeen.

Näihin immunogeenisuustietoihin perustuen voidaan päätellä, että Cervarix tehoaa 9–14-vuotiailla.

Immuunivasteen kesto 26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla

26-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla tehdyssä faasi III:n tutkimuksessa (HPV-015) kaikki tutkittavat saavuttivat serokonversion kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saannista. 84 kuukauden aikapisteessä, eli 78 kuukautta täyden rokotussarjan saamisen jälkeen, alkutilanteessa seronegatiivisista naisista 99,3 % säilyi seropositivisina anti-HPV-16-vasta-aineille ja 95,9 % vastaavasti anti-HPV-18-vasta-aineille. Kaikki alkutilanteessa seropositiviset naiset säilyivät seropositivisina sekä anti-HPV-16- että anti-HPV-18-vasta-aineille. Vasta-ainetasot olivat korkeimmillaan kuukauden 7 kohdalla, laskivat sitten vähitellen kuukauteen 18 asti, minkä jälkeen stabiloituivat ja säilyivät tasaisina kuukauteen 84 saakka.

Immunogeenisuus 10-18-vuotiailla miehillä

Immunogeenisuutta miehillä arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa; HPV-011 (N=173) ja HPV-040 (N=556). Tutkimus osoitti vastaavanlaista immunogeenisuutta sekä miehillä että naisilla. HPV-011 tutkimuksessa kaikki tutkittavat saavuttivat serokonversion sekä HPV-16:lle että 18:lle, ja GMT – tasot olivat samanarvoiset kuin 15-25-vuotiailla naisilla HPV -012 tutkimuksessa.

Kliinisen tehon soveltaminen peräaukon muutoksiin ja syöpiin

Tutkimuksia Cervarixin tehosta peräaukon syöpää edeltäviin muutoksiin ei ole tehty. Tutkimukset 9-14-vuotiailla tytöillä (HPV-071 tutkimus) ja 18–45-vuotiailla naisilla (HPV-010 tutkimus) ovat kuitenkin yhdenmukaisesti osoittaneet, että immuunivaste on korkeampi Cervarixille, kuin vertailuvalmisteelle, jolle teho peräaukon syöpää edeltäviä muutoksia vastaan on osoitettu kiistattomasti ja suoja on osoitettu.

HIV-tartunnan saaneiden naisten immunogeenisuus

Etelä-Afrikassa suoritettussa HPV-020 tutkimuksessa 22 koehenkilöä, joilla ei ollut HIV-tartuntaa sekä 42 HIV-tartunnan saanutta koehenkilöä (WHO:n kliininen aste 1; ATP-immunogeenisuuskohortti) sai Cervarixia. Kaikki koehenkilöt olivat ELISA-määrittelyssä seropositivisia HPV-tyypeille 16 ja 18 kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukauden 7 kohdalla). Seropositivisuus HPV-tyypeille 16 ja 18 säilyi kuukauteen 12 saakka. Tittereiden geometriset keskiarvot (GMT) näyttivät

olevan pienemmät HIV-tartunnan saaneilla (95 % ei-päällekkäiset luottamusvälit) kuin niillä, joilla HIV-infektiota ei ollut. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Funktionaalisia vasta-aineita ei määritetty. Ei tiedetä, suojaako Cervarix HIV-tartunnan saaneita naisia pitkäkestoiselta infektiolta tai syövän esiasteina pidettäviltä muutoksilta.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovelleta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, fertiliteetin, alkio-sikiö-kehityksen ja postnataalivaiheen tutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

Serologiset tiedot viittaavat siihen, että anti-HPV-16- ja anti-HPV-18-vasta-aineet kulkeutuvat äidinmaitoon rotilla. Rokotuksen aikaansaamien vasta-aineiden kulkeutumisesta ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi (NaCl)
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (NaH₂PO₄·2H₂O)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Cervarix tulee antaa niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun rokote on otettu jääkaapista.

Säilyvyys on kuitenkin osoitettu jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 3 vuorokautta 8 °C - 25 °C:ssa tai korkeintaan yhden vuorokauden 25 °C - 37 °C:ssa säilytettäessä. Rokote pitää hävittää, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa uppomäntä (butyylikumia) neuloilla tai ilman neuloja.

Pakkauskoot: 1 ja 10 esitäytettyä ruiskua neuloilla tai ilman neuloja.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

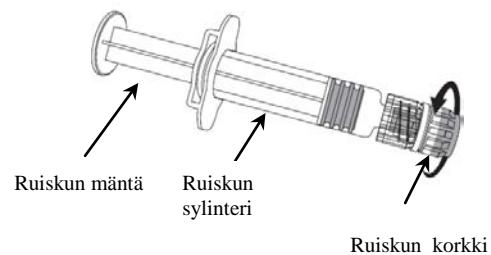
Säilytyksen aikana voi muodostua hienojakoinen valkoinen sakka ja kirkas väritön pintakerros. Tämä ei ole laadun huononemisen merkki.

Rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

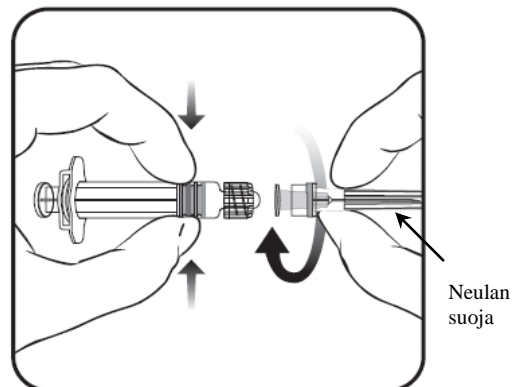
Rokotetta on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Esitäytettyjen ruiskujen käyttöohje:

1. Pidä ruiskun **sylinteri** yhdessä kädessä (älä koske ruiskun mäntään), poista ruiskun korkki kiertämällä vastapäivään.



2. Neula kiinnitetään ruiskuun kiertämällä neulaa myötäpäivään kunnes neula tuntuu kiinnittyvän ruiskuun.
3. Poista neulan suoja. Suoja voi joskus tuntua jäykältä.



4. Injisoi rokote.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Parc de la Noire Epine
rue Flemming
20-1300 Wavre
Belgium

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Vaatimukset tätä valmistetta koskevien määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KERTA-ANNOSPAKKAUS**

INJEKTIOPULLO, 1, 10, 100

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cervarix, injektioneste, suspensio
Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 16 L1-proteiinia ^{1,2}	20 mikrogrammaa
HPV tyypin 18 L1-proteiinia ^{1,2}	20 mikrogrammaa
¹ AS04-adjuvantti, joka sisältää: 3- <i>O</i> -desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ²	50 mikrogrammaa
² adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio
1 injektio pullo
1 annos (0,5 ml)

10 injektio pulloa
10 x 1 annosta (0,5 ml)

100 injektio pulloa
100 x 1 annosta (0,5 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROTUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/419/001 1 annoksen pakkaus
EU/1/07/419/002 10 annoksen pakkaus
EU/1/07/419/003 100 annoksen pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIANNOSPAKKAUS**

INJEKTIONPULLO, 1, 10, 100

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cervarix, injektioneste, suspensio, moniannospakkaus
Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 16 L1-proteiinia ^{1,2}	20 mikrogrammaa
HPV tyypin 18 L1-proteiinia ^{1,2}	20 mikrogrammaa
¹ AS04-adjuvantti, joka sisältää: 3-O-desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ²	50 mikrogrammaa
² adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio
1 injektiopullo
2 annosta (1 ml)

10 injektiopulloa
10 x 2 annosta (1 ml)

100 injektiopulloa
100 x 2 annosta (1 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROTUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Rokote on käytettävä heti tai 6 tunnin sisällä ensimmäisestä avaamisesta edellyttäen, että rokote on säilytetty jääkaapissa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävittävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/419/010 1 injektiopullon pakkaus

EU/1/07/419/011 10 injektiopullon pakkaus

EU/1/07/419/012 100 injektiopullon pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU NEULOILLA TAI ILMAN NEULOJA, 1 JA 10 ANNOKSEN PAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cervarix injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa
Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 16 L1-proteiinia ^{1,2}	20 mikrogrammaa
HPV tyypin 18 L1-proteiinia ^{1,2}	20 mikrogrammaa
¹ AS04-adjuvantti, joka sisältää: 3- <i>O</i> -desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ²	50 mikrogrammaa
² adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa
1 esitäytetty ruisku
1 annos (0,5 ml)

10 esitäytettyä ruiskua
10 x 1 annosta (0,5 ml)

1 esitäytetty ruisku + 1 neula
1 annos (0,5 ml)

10 esitäytettyä ruiskua + 10 neulaa
10 x 1 annosta (0,5 ml)

1 esitäytetty ruisku + 2 neulaa
1 annos (0,5 ml)

10 esitäytettyä ruiskua + 20 neulaa
10 x 1 annosta (0,5 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä

6. ERITYISVAROTUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/419/008 1 annoksen pakkaus ilman neulaa
EU/1/07/419/009 10 annoksen pakkaus ilman neulaa
EU/1/07/419/004 1 annoksen pakkaus 1 neulalla
EU/1/07/419/006 10 annoksen pakkaus 10 neulalla
EU/1/07/419/005 1 annoksen pakkaus 2 neulalla
EU/1/07/419/007 10 annoksen pakkaus 20 neulalla

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KERTA-ANNOSINJEKTIO PULLON NIMILIPPU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cervarix
Injektioneste, suspensio

i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIANNOSINJEKTIOPULLON NIMILIPPU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cervarix
Injektioneste, suspensio

i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 annosta (1 ml)

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN NIMILIPPU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cervarix
Injektioneste, suspensio esitätetyssä ruiskussa

i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cervarix injektioneste, suspensio

Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cervarix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cervarixia
3. Miten Cervarix annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cervarixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cervarix on ja mihin sitä käytetään

Cervarix on rokote, joka on tarkoitettu suojaamaan 9 vuoden iästä alkaen ihmisen papilloomavirusten (HPV) aiheuttamilta taudeilta.

Näitä sairauksia ovat:

- kohdunkaulan syöpä (syöpä kohdunkaulassa eli kohdun alaosassa) ja peräaukon syöpä
- syövän esiasteiksi luettavat kohdunkaulan ja peräaukon muutokset (kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen ja peräaukon solumuutokset, jotka voivat muuttua syöväksi).

Ihmisen papilloomavirustyyppit (HPV) 16 ja 18, jotka sisältyvät rokotteeseen, aiheuttavat noin 70 % kaikista kohdunkaulan syöivistä, 90 % peräaukon syöivistä, 70 % HPV-tyyppeihin liittyvistä syövän esiasteiksi luettavista solumuutoksista ulkosynnyttimissä ja emättimessä ja 78 % HPV-tyyppeihin liittyvistä syövän esiasteiksi luettavista solumuutoksista peräaukossa. Myös muut HPV-tyypit voivat aiheuttaa anogeenitaalialueen syöpiä. Cervarix ei suojaa kaikilta HPV-tyypeiltä.

Kun nainen rokotetaan Cervarixilla, immuunijärjestelmä (kehon oma puolustusjärjestelmä) alkaa tuottaa vasta-aineita HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa Cervarixin on osoitettu suojaavan papilloomavirusten aiheuttamilta taudeilta 15-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla. Cervarix aikaansaa vasta-ainetuotannon myös 9 - 14-vuotiailla tytöillä.

Cervarix ei voi aiheuttaa infektiota, eikä se aikaansaa HPV-tauteja.

Cervarixia ei käytetä parantamaan rokotushetkellä jo olemassa olevia HPV-tauteja.

Cervarixia tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cervarixia

Cervarixia ei saa antaa

- jos olet allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Cervarixia,

- jos sinulla on verenvuoto-ongelmia tai saat helposti mustelmia
- jos sinulla on sairaus, joka vähentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan, kuten HIV-infektio.
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume. Rokotusta on ehkä lykättävä, kunnes olet toipunut. Lievän infektion, kuten nuhakuumeen, ei pitäisi olla ongelma, mutta neuvottele ensin lääkärin kanssa.

Pyörtymistä voi esiintyä (enimmäkseen nuorilla) pistoksena annettavan rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt tai lapsesi on pyörtynyt aikaisemman pistoksena annettavan rokotuksen yhteydessä.

Kuten muutkaan rokotteet Cervarix ei ehkä täysin suojaa kaikkia rokotettuja henkilöitä.

Cervarix ei suojaa henkilöitä HPV-16- tai HPV-18-infektion aiheuttamilta taudeilta, jos heillä jo rokotushetkellä on ihmisen papilloomaviruksen (HPV) tyyppien 16 tai 18 aiheuttama infektio.

Vaikka rokotus suojaisikin sinua kohdunkaulan syövältä, se ei korvaa säännöllisiä kohdunkaulan seulontatutkimuksia. Noudata edelleen lääkärin neuvoja kohdunkaulan irtosolututkimuksista/PAPA-näytteistä (tutkimuksissa voidaan löytää HPV-infektion aiheuttamia kohdunkaulan solumuutoksia) sekä ennaltaehkäisevistä ja suojaavista toimenpiteistä.

Koska Cervarix ei suojaa kaikkia ihmisen papilloomaviruksen (HPV) tyyppejä vastaan, asiallisia varotoimia HPV-tartunnan ja seksuaalisesti tarttuvien tautien välttämiseksi on jatkettava.

Cervarix ei suojaa taudeilta, jotka eivät ole HPV:n aiheuttamia.

Muut lääkevalmisteet ja Cervarix

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä (d) -, jäykkäkouristus (T) - ja soluton hinkuyskä (ap) -tehosteyhdistelmärokotteen kanssa. Tehosteyhdistelmärokote voi myös sisältää inaktivoituja poliomyeliitti (IPV) -komponentteja (dTap- ja dTap-IPV-rokotteet). Cervarix voidaan myös antaa samanaikaisesti hepatiitti A- ja hepatiitti B-yhdistelmärokotteen kanssa (Twinrix) tai hepatiitti B-rokotteen kanssa (Engerix-B). Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, rokotteet tulee aina antaa eri injektiokohtiin (kehon toiselle puolelle, esim. toiseen käsivarteeseen).

Cervarixin teho voi jäädä vaillinaiseksi, jos sitä käytetään samanaikaisesti immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. e-pillerit) eivät vähentäneet Cervarixin suojatehoa.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut toisen rokotteen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, tulet raskaaksi Cervarix-rokotussarjan aikana tai jos yrität tulla raskaaksi, on suositeltavaa siirtää tai keskeyttää rokotukset kunnes raskaus on päättynyt.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tämän rokotteen.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

On epätodennäköistä, että Cervarix vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja autoa tai käytä koneita, jos tunnet itsesi huonovointiseksi.

Cervarix sisältää natriumkloridia

Tämä lääke sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg)/annos eli se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten Cervarix annetaan

Miten rokote annetaan

Lääkäri tai terveydenhoitaja pistää Cervarixin injektiona yläkäsivarren lihakseen.

Paljonko annetaan

Cervarix on tarkoitettu käyttöön 9 vuoden iästä alkaen.

Rokoteannosten määrä riippuu iästäsi ensimmäistä injeksiota annettaessa:

Jos olet 9–14-vuotias

Saat 2 rokoteannosta:

ensimmäinen rokoteannos:	valittuna ajankohtana
toinen rokoteannos:	annetaan 5-13 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen

Jos olet 15-vuotias tai vanhempi

Saat 3 rokoteannosta:

ensimmäinen rokoteannos:	valittuna ajankohtana
toinen rokoteannos:	1 kuukausi ensimmäisen injektion jälkeen
kolmas rokoteannos:	6 kuukautta ensimmäisen injektion jälkeen

Tarvittaessa aikataulusta voidaan joustaa. Kysy lääkäriltä lisää neuvoja.

Rokotussarja suositellaan saatettavaksi loppuun Cervarixilla (eikä toisella HPV-rokotteella), jos ensimmäinen rokotus on annettu Cervarixilla.

Cervarixia ei suositella alle 9-vuotiaille tytöille.

Rokotetta ei saa milloinkaan antaa suoneen.

Jos annos jää antamatta

On tärkeää, että noudatat lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita uusintakäynneistä. Kysy lääkäriltä neuvoja, jos unohdat uusintakäynnin.

Paras vaste voi jäädä saavuttamatta, jos kaikkia rokotussarjan rokotuksia (kahta tai kolmea rokoteannosta riippuen iästäsi) ei anneta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia, joita on esiintynyt Cervarixin kliinisissä tutkimuksissa:

- ◆ Hyvin yleisiä (useammin kuin kerran 10 rokoteannoksen jälkeen):
 - kipu tai epämiellyttävä tunne injektio kohdassa
 - punoitus tai turvotus injektio kohdassa
 - päänsärky
 - lihassärky, lihasherkyys tai lihasheikkous, jotka eivät johdu liikunnasta
 - väsymys

- ◆ Yleisiä (harvemmin kuin kerran 10 rokoteannoksen jälkeen, mutta useammin kuin kerran 100 rokoteannoksen jälkeen):
 - maha-suolikanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu
 - kutina, punoittava ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)
 - nivelkipu
 - kuume ($\geq 38\text{ °C}$)

- ◆ Melko harvinaisia (harvemmin kuin kerran 100 rokoteannoksen jälkeen, mutta useammin kuin kerran 1000 rokoteannoksen jälkeen):
 - ylähengitystieinfektio (nenän, kurkun tai henkitorven infektio)
 - huimaus
 - muut reaktiot injektio kohdassa, kuten kovettuma, pistely tai puutuminen

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Cervarixin markkinoille tulon jälkeen:

- allergiset reaktiot, joiden tunnusmerkkejä ovat:
 - kutiseva ihottuma käsissä ja raajoissa
 - silmiä ja kasvojen turvotus
 - hengitys- ja nielemisvaikeudet
 - verenpaineen äkillinen lasku ja tajunnanmenetyksetNämä reaktiot ilmaantuvat yleensä ennen vastaanottoa poistumista. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos lapsesi saa jonkin näistä oireista.
- rauhasen turpoaminen kaulan alueella, kainalokuopassa tai nivusissa
- pyörtyminen, johon on joskus liittynyt tärinää tai jäykkyyttä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cervarixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin, eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien

lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cervarix sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat:

Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 16 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 18 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa

¹Ihmisen papilloomavirus = HPV

²AS04-adjuvantti, joka sisältää:

3-O-desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ³	50 mikrogrammaa
---	-----------------

³ adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺
---	--

⁴L1-proteiini viruksen kaltaisessa (ei infektiota aiheuttava) hiukkasmuodossa (VLP), joka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla baculovirusekspressiosysteemissä. Tämä systeemi käyttää *Trichoplusia ni* -hyönteisestä saatuja Hi-5 Rix4446 -soluja.

- Muut aineosat ovat natriumkloridi (NaCl), natriumdivetyfosfaattidihydraatti (NaH₂PO₄·2H₂O) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Injektioneste, suspensio

Cervarix on samea, valkoinen suspensio

Pakkauskoot: yhden annoksen injektiopullo (0,5 ml) 1, 10 ja 100

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Magyarország

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

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
gskcyprus@gsk.com

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Cervarix tulee antaa niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun rokote on otettu jääkaapista. Säilyvyystutkimustulokset osoittavat kuitenkin, että säilytettynä jääkaapin ulkopuolella Cervarix on käyttökelpoinen korkeintaan kolme vuorokautta 8 °C - 25 °C:ssa tai korkeintaan yhden vuorokauden 25 °C - 37 °C:ssa säilytettynä. Rokote pitää hävittää, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

Säilytyksen aikana voi muodostua hienojakoinen valkoinen sakka ja kirkas väritön pintakerros. Tämä ei ole laadun huononemisen merkki.

Rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokotetta on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cervarix injektioneste, suspensio

Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cervarix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cervarixia
3. Miten Cervarix annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cervarixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cervarix on ja mihin sitä käytetään

Cervarix on rokote, joka on tarkoitettu suojaamaan 9 vuoden iästä alkaen ihmisen papilloomavirusten (HPV) aiheuttamilta taudeilta.

Näitä sairauksia ovat:

- kohdunkaulan syöpä (syöpä kohdunkaulassa eli kohdun alaosassa) ja peräaukon syöpä
- syövän esiasteiksi luettavat kohdunkaulan ja peräaukon muutokset (kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen ja peräaukon solumuutokset, jotka voivat muuttua syöväksi).

Ihmisen papilloomavirustyyppit (HPV) 16 ja 18, jotka sisältyvät rokotteeseen, aiheuttavat noin 70 % kaikista kohdunkaulan syöivistä, 90 % peräaukon syöivistä, 70 % HPV-tyyppeihin liittyvistä syövän esiasteiksi luettavista solumuutoksista ulkosynnyttimissä ja emättimessä ja 78 % HPV-tyyppeihin liittyvistä syövän esiasteiksi luettavista solumuutoksista peräaukossa. Myös muut HPV-tyypit voivat aiheuttaa anogeenitaalialueen syöpiä. Cervarix ei suojaa kaikilta HPV-tyypeiltä.

Kun nainen rokotetaan Cervarixilla, immuunijärjestelmä (kehon oma puolustusjärjestelmä) alkaa tuottaa vasta-aineita HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa Cervarixin on osoitettu suojaavan papilloomavirusten aiheuttamilta taudeilta 15-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla. Cervarix aikaansaa vasta-ainetuotannon myös 9 - 14-vuotiailla tytöillä.

Cervarix ei voi aiheuttaa infektiota, eikä se aikaansaa HPV-tauteja.

Cervarixia ei käytetä parantamaan rokotushetkellä jo olemassa olevia HPV-tauteja.

Cervarixia tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cervarixia

Cervarixia ei saa antaa

- jos olet allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Cervarixia,

- jos sinulla on verenvuoto-ongelmia tai saat helposti mustelmia
- jos sinulla on sairaus, joka vähentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan, kuten HIV-infektio.
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume. Rokotusta on ehkä lykättävä, kunnes olet toipunut. Lievän infektion, kuten nuhakuumeen, ei pitäisi olla ongelma, mutta neuvottele ensin lääkärin kanssa.

Pyörtymistä voi esiintyä (enimmäkseen nuorilla) pistoksena annettavan rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt tai lapsesi on pyörtynyt aikaisemman pistoksena annettavan rokotuksen yhteydessä.

Kuten muutkaan rokotteet Cervarix ei ehkä täysin suojaa kaikkia rokotettuja henkilöitä.

Cervarix ei suojaa henkilöitä HPV-16- tai HPV-18-infektion aiheuttamilta taudeilta, jos heillä jo rokotushetkellä on ihmisen papilloomaviruksen (HPV) tyyppien 16 tai 18 aiheuttama infektio.

Vaikka rokotus suojaisikin sinua kohdunkaulan syövältä, se ei korvaa säännöllisiä kohdunkaulan seulontatutkimuksia. Noudata edelleen lääkärin neuvoja kohdunkaulan irtosolututkimuksista/PAPA-näytteistä (tutkimuksissa voidaan löytää HPV-infektion aiheuttamia kohdunkaulan solumuutoksia) sekä ennaltaehkäisevistä ja suojaavista toimenpiteistä.

Koska Cervarix ei suojaa kaikkia ihmisen papilloomaviruksen (HPV) tyyppejä vastaan, asiallisia varotoimia HPV-tartunnan ja seksuaalisesti tarttuvien tautien välttämiseksi on jatkettava.

Cervarix ei suojaa taudeilta, jotka eivät ole HPV:n aiheuttamia.

Muut lääkevalmisteet ja Cervarix

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä (d) -, jäykkäkouristus (T) - ja soluton hinkuyskä (ap) -tehosteyhdistelmärokotteen kanssa. Tehosteyhdistelmärokote voi myös sisältää inaktivoitua poliomyeliitti (IPV) -komponentteja (dTap- ja dTap-IPV-rokotteet). Cervarix voidaan myös antaa samanaikaisesti hepatiitti A- ja hepatiitti B-yhdistelmärokotteen kanssa (Twinrix) tai hepatiitti B-rokotteen kanssa (Engerix-B). Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, rokotteet tulee aina antaa eri injektiokohtiin (kehon toiselle puolelle, esim. toiseen käsivarteeseen).

Cervarixin teho voi jäädä vaillinaiseksi, jos sitä käytetään samanaikaisesti immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. e-pillerit) eivät vähentäneet Cervarixin suojatehoa.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut toisen rokotteen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, tulet raskaaksi Cervarix-rokotussarjan aikana tai jos yrität tulla raskaaksi, on suositeltavaa siirtää tai keskeyttää rokotukset kunnes raskaus on päättynyt.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tämän rokotteen.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

On epätodennäköistä, että Cervarix vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja autoa tai käytä koneita, jos tunnet itsesi huonovointiseksi.

Cervarix sisältää natriumkloridia

Tämä lääke sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg)/annos eli se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten Cervarix annetaan

Miten rokote annetaan

Lääkäri tai terveydenhoitaja pistää Cervarixin injektiona yläkäsivarren lihakseen.

Paljonko annetaan

Cervarix on tarkoitettu käyttöön 9 vuoden iästä lähtien.

Rokoteannosten määrä riippuu iästäsi ensimmäistä injektiota annettaessa:

Jos olet 9–14-vuotias

Saat 2 rokoteannosta:

ensimmäinen rokoteannos: valittuna ajankohtana
toinen rokoteannos: annetaan 5-13 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen

Jos olet 15-vuotias tai vanhempi

Saat 3 rokoteannosta:

ensimmäinen rokoteannos: valittuna ajankohtana
toinen rokoteannos: 1 kuukausi ensimmäisen injektion jälkeen
kolmas rokoteannos: 6 kuukautta ensimmäisen injektion jälkeen

Tarvittaessa aikataulusta voidaan joustaa. Kysy lääkäriltä lisää neuvoja.

Rokotussarja suositellaan saatettavaksi loppuun Cervarixilla (eikä toisella HPV-rokotteella), jos ensimmäinen rokotus on annettu Cervarixilla.

Cervarixia ei suositella alle 9-vuotiaille tytöille.

Rokotetta ei saa milloinkaan antaa suoneen.

Jos annos jää antamatta

On tärkeää, että noudatat lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita uusintakäynneistä. Kysy lääkäriltä neuvoja, jos unohdat uusintakäynnin.

Paras vaste voi jäädä saavuttamatta, jos kaikkia rokotussarjan rokotuksia (kahta tai kolmea rokoteannosta riippuen iästäsi) ei anneta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia, joita on esiintynyt Cervarixin kliinisissä tutkimuksissa:

- ◆ Hyvin yleisiä (useammin kuin kerran 10 rokoteannoksen jälkeen):
 - kipu tai epämiellyttävä tunne injektio kohdassa
 - punoitus tai turvotus injektio kohdassa
 - päänsärky
 - lihassärky, lihaskrampit tai lihaskivertys, jotka eivät johdu liikunnasta
 - väsymys

- ◆ Yleisiä (harvemmin kuin kerran 10 rokoteannoksen jälkeen, mutta useammin kuin kerran 100 rokoteannoksen jälkeen):
 - maha-suolikanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu
 - kutina, punoittava ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)
 - nivelkipu
 - kuume ($\geq 38\text{ °C}$)

- ◆ Melko harvinaisia (harvemmin kuin kerran 100 rokoteannoksen jälkeen, mutta useammin kuin kerran 1000 rokoteannoksen jälkeen):
 - ylähengitystieinfektio (nenän, kurkun tai henkitorven infektio)
 - huimaus
 - muut reaktiot injektio kohdassa, kuten kovettuma, pistely tai puutuminen

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Cervarixin markkinoille tulon jälkeen:

- allergiset reaktiot, joiden tunnusmerkkejä ovat:
 - kutiseva ihottuma käsissä ja raajoissa
 - silmien ja kasvojen turvotus
 - hengitys- ja nielemisvaikeudet
 - verenpaineen äkillinen lasku ja tajunnanmenetyksetNämä reaktiot ilmaantuvat yleensä ennen vastaanotolta poistumista. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos lapsesi saa jonkin näistä oireista.
- rauhasen turpoaminen kaulan alueella, kinalokuopassa tai nivusissa
- pyörtyminen, johon on joskus liittynyt tärinää tai jäykkyyttä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cervarixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote suositellaan käytettäväksi heti ensimmäisen avaamisen jälkeen. Rokote on säilytettävä jääkaapissa (2 °C – 8 °C), ellei sitä käytetä heti avaamisen jälkeen. Rokote on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 6 tunnin sisällä avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin, eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cervarix sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat:

Ihmisen papilloomavirustyyppi ¹ 16 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirustyyppi ¹ 18 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa

¹Ihmisen papilloomavirus = HPV

²AS04-adjuvantti, joka sisältää:

3- <i>O</i> -desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ³	50 mikrogrammaa
--	-----------------

³ adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH) ₃)	tot. 0,5 milligrammaa Al ³⁺
---	--

⁴L1-proteiini viruksen kaltaisessa (ei infektiota aiheuttava) hiukkasmuodossa (VLP), joka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla baculovirusekspressiosysteemissä. Tämä systeemi käyttää *Trichoplusia ni* -hyönteisestä saatuja Hi-5 Rix4446-soluja.

- Muut aineosat ovat natriumkloridi (NaCl), natriumdivetyfosfaattidihydraatti (NaH₂PO₄·2H₂O) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Injektioneste, suspensio

Cervarix on samea, valkoinen suspensio

Pakkauskoot: kahden annoksen injektioipullo (1 ml) 1, 10 ja 100

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tel. + 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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Cervarix tulee antaa niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun rokote on otettu jääkaapista. Säilyvyystutkimustulokset osoittavat kuitenkin, että säilytettynä jääkaapin ulkopuolella Cervarix on käyttökelpoinen korkeintaan kolme vuorokautta 8 °C - 25 °C:ssa tai korkeintaan yhden vuorokauden 25 °C - 37 °C:ssa säilytettynä. Rokote pitää hävittää, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

Säilytyksen aikana voi muodostua hienojakoinen valkoinen sakka ja kirkas väritön pintakerros. Tämä ei ole laadun huononemisen merkki.

Rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokotetta on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Moniannospakkausta käytettäessä, jokainen 0,5 ml annos vedetään ruiskuun steriiliä neulaa käyttäen. Varovaisuutta on noudatettava, ettei sisältö kontaminoidu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cervarix injektioeste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa

Ihmisen papilloomavirusrokote (tyypit 16 ja 18) (rekombinantti, liitetty adjuvanttiin, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cervarix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cervarixia
3. Miten Cervarix annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cervarixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cervarix on ja mihin sitä käytetään

Cervarix on rokote, joka on tarkoitettu suojaamaan 9 vuoden iästä alkaen ihmisen papilloomavirusten (HPV) aiheuttamilta taudeilta.

Näitä sairauksia ovat:

- kohdunkaulan syöpä (syöpä kohdunkaulassa eli kohdun alaosassa) ja peräaukon syöpä
- syövän esiasteiksi luettavat kohdunkaulan ja peräaukon muutokset (kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen ja peräaukon solumuutokset, jotka voivat muuttua syöväksi).

Ihmisen papilloomavirustyyppit (HPV) 16 ja 18, jotka sisältyvät rokotteeseen, aiheuttavat noin 70 % kaikista kohdunkaulan syövistä, 90 % peräaukon syövistä, 70 % HPV-tyyppeihin liittyvistä syövän esiasteiksi luettavista solumuutoksista ulkosynnyttimissä ja emättimessä ja 78 % HPV-tyyppeihin liittyvistä syövän esiasteiksi luettavista solumuutoksista peräaukossa. Myös muut HPV-tyypit voivat aiheuttaa anogenitaalialueen syöpiä. Cervarix ei suojaa kaikilta HPV-tyypeiltä.

Kun nainen rokotetaan Cervarixilla, immuunijärjestelmä (kehon oma puolustusjärjestelmä) alkaa tuottaa vasta-aineita HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa Cervarixin on osoitettu suojaavan papilloomavirusten aiheuttamilta taudeilta 15-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla. Cervarix aikaansaa vasta-ainetuotannon myös 9 - 14-vuotiailla tytöillä.

Cervarix ei voi aiheuttaa infektiota, eikä se aikaansaa HPV-tauteja.

Cervarixia ei käytetä parantamaan rokotushetkellä jo olemassa olevia HPV-tauteja.

Cervarixia tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cervarixia

Cervarixia ei saa antaa

- jos olet allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Cervarixia,

- jos sinulla on verenvuoto-ongelmia tai saat helposti mustelmia
- jos sinulla on sairaus, joka vähentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan, kuten HIV-infektio.
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume. Rokotusta on ehkä lykättävä, kunnes olet toipunut. Lievän infektion, kuten nuhakuumeen, ei pitäisi olla ongelma, mutta neuvottele ensin lääkärin kanssa.

Pyörtymistä voi esiintyä (enimmäkseen nuorilla) pistoksena annettavan rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt tai lapsesi on pyörtynyt aikaisemman pistoksena annettavan rokotuksen yhteydessä.

Kuten muutkaan rokotteet Cervarix ei ehkä täysin suojaa kaikkia rokotettuja henkilöitä.

Cervarix ei suojaa henkilöitä HPV-16- tai HPV-18-infektion aiheuttamilta taudeilta, jos heillä jo rokotushetkellä on ihmisen papilloomaviruksen (HPV) tyyppien 16 tai 18 aiheuttama infektio.

Vaikka rokotus suojaisikin sinua kohdunkaulan syövältä, se ei korvaa säännöllisiä kohdunkaulan seulontatutkimuksia. Noudata edelleen lääkärin neuvoja kohdunkaulan irtosolututkimuksista/PAPA-näytteistä (tutkimuksissa voidaan löytää HPV-infektion aiheuttamia kohdunkaulan solumuutoksia) sekä ennaltaehkäisevistä ja suojaavista toimenpiteistä.

Koska Cervarix ei suojaa kaikkia ihmisen papilloomaviruksen (HPV) tyyppejä vastaan, asiallisia varotoimia HPV-tartunnan ja seksuaalisesti tarttuvien tautien välttämiseksi on jatkettava.

Cervarix ei suojaa taudeilta, jotka eivät ole HPV:n aiheuttamia.

Muut lääkevalmisteet ja Cervarix

Cervarix voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä (d) -, jäykkäkouristus (T) - ja soluton hinkuyskä (ap) -tehosteyhdistelmärokotteen kanssa. Tehosteyhdistelmärokote voi myös sisältää inaktivoituja poliomyeliitti (IPV) -komponentteja (dTap- ja dTap-IPV-rokotteet). Cervarix voidaan myös antaa samanaikaisesti hepatiitti A- ja hepatiitti B-yhdistelmärokotteen kanssa (Twinrix) tai hepatiitti B-rokotteen kanssa (Engerix-B). Jos Cervarix annetaan samanaikaisesti toisen injisoitavan rokotteen kanssa, rokotteet tulee aina antaa eri injektiokohtiin (kehon toiselle puolelle, esim. toiseen käsivarteeseen).

Cervarixin teho voi jäädä vaillinaiseksi, jos sitä käytetään samanaikaisesti immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. e-pillerit) eivät vähentäneet Cervarixin suojatehoa.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut toisen rokotteen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, tulet raskaaksi Cervarix-rokotussarjan aikana tai jos yrität tulla raskaaksi, on suositeltavaa siirtää tai keskeyttää rokotukset kunnes raskaus on päättynyt.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tämän rokotteen.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

On epätodennäköistä, että Cervarix vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Älä kuitenkaan aja autoa tai käytä koneita, jos tunnet itsesi huonovointiseksi.

Cervarix sisältää natriumkloridia

Tämä lääke sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg)/annos eli se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten Cervarix annetaan

Miten rokote annetaan

Lääkäri tai terveydenhoitaja pistää Cervarixin injektiona yläkäsivarren lihakseen.

Paljonko annetaan

Cervarix on tarkoitettu käyttöön 9 vuoden iästä alkaen.

Rokoteannosten määrä riippuu iästäsi ensimmäistä injeksiota annettaessa:

Jos olet 9–14-vuotias

Saat 2 rokoteannosta:

ensimmäinen rokoteannos:	valittuna ajankohtana
toinen rokoteannos:	annetaan 5-13 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen

Jos olet 15-vuotias tai vanhempi

Saat 3 rokoteannosta:

ensimmäinen rokoteannos:	valittuna ajankohtana
toinen rokoteannos:	1 kuukausi ensimmäisen injektion jälkeen
kolmas rokoteannos:	6 kuukautta ensimmäisen injektion jälkeen

Tarvittaessa aikataulusta voidaan joustaa. Kysy lääkäriltä lisää neuvoja.

Rokotussarja suositellaan saatettavaksi loppuun Cervarixilla (eikä toisella HPV-rokotteella), jos ensimmäinen rokotus on annettu Cervarixilla.

Cervarixia ei suositella alle 9-vuotiaille tytöille.

Rokotetta ei saa milloinkaan antaa suoneen.

Jos annos jää antamatta

On tärkeää, että noudatat lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita uusintakäynneistä. Kysy lääkäriltä neuvoja, jos unohdat uusintakäynnin.

Paras vaste voi jäädä saavuttamatta, jos kaikkia rokotussarjan rokotuksia (kahta tai kolmea rokoteannosta riippuen iästäsi) ei anneta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia, joita on esiintynyt Cervarixin kliinisissä tutkimuksissa:

- ◆ Hyvin yleisiä (useammin kuin kerran 10 rokoteannoksen jälkeen):
 - kipu tai epämiellyttävä tunne injektio kohdassa
 - punoitus tai turvotus injektio kohdassa
 - päänsärky
 - lihassärky, lihasherkyys tai lihasheikkous, jotka eivät johdu liikunnasta
 - väsymys

- ◆ Yleisiä (harvemmin kuin kerran 10 rokoteannoksen jälkeen, mutta useammin kuin kerran 100 rokoteannoksen jälkeen):
 - maha-suolikanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu
 - kutina, punoittava ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria)
 - nivelkipu
 - kuume ($\geq 38\text{ °C}$)

- ◆ Melko harvinaisia (harvemmin kuin kerran 100 rokoteannoksen jälkeen, mutta useammin kuin kerran 1000 rokoteannoksen jälkeen):
 - ylähengitystieinfektio (nenän, kurkun tai henkitorven infektio)
 - huimaus
 - muut reaktiot injektio kohdassa, kuten kovettuma, pistely tai puutuminen

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Cervarixin markkinoille tulon jälkeen:

- allergiset reaktiot, joiden tunnusmerkkejä ovat:
 - kutiseva ihottuma käsissä ja raajoissa
 - silmien ja kasvojen turvotus
 - hengitys- ja nielemisvaikeudet
 - verenpaineen äkillinen lasku ja tajunnanmenetytNämä reaktiot ilmaantuvat yleensä ennen vastaanotolta poistumista. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos lapsesi saa jonkin näistä oireista.
- rauhasen turpoaminen kaulan alueella, kinalokuopassa tai nivusissa
- pyörtyminen, johon on joskus liittynyt tärinää tai jäykkyyttä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cervarixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin, eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien

lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cervarix sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat:

Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 16 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirustyyppin ¹ 18 L1-proteiinia ^{2,3,4}	20 mikrogrammaa

¹Ihmisen papilloomavirus = HPV

²AS04-adjuvantti, joka sisältää:

3-O-desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL) ³	50 mikrogrammaa
---	-----------------

³adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoituun (Al(OH)₃) tot. 0,5 milligrammaa Al³⁺

⁴L1-proteiini viruksen kaltaisessa (ei infektiota aiheuttava) hiukkasmuodossa (VLP), joka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla baculovirusekspressiosysteemissä. Tämä systeemi käyttää *Trichoplusia ni* -hyönteisestä saatuja Hi-5 Rix4446 -soluja.

- Muut aineosat ovat natriumkloridi (NaCl), natriumdivetyfosfaattidihydraatti (NaH₂PO₄·2H₂O) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa

Cervarix on samea, valkoinen suspensio

Pakkauskoot: esitäytetty ruisku (0,5 ml) neuloilla tai ilman neuloja 1 ja 10.

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Magyarország

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

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
gskcyprus@gsk.com

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Cervarix tulee antaa niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun rokote on otettu jääkaapista. Säilyvyystutkimustulokset osoittavat kuitenkin, että säilytettynä jääkaapin ulkopuolella Cervarixon käyttökelpoinen korkeintaan kolme vuorokautta 8 °C - 25 °C:ssa tai korkeintaan yhden vuorokauden 25 °C - 37 °C:ssa säilytettynä. Rokote pitää hävittää, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

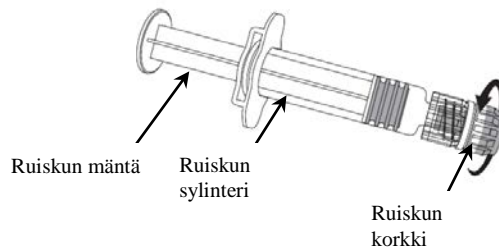
Säilytyksen aikana voi muodostua hienojakoinen valkoinen sakka ja kirkas väritön pintakerros. Tämä ei ole laadun huononemisen merkki.

Rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokotetta on ravistettava hyvin ennen käyttöä.

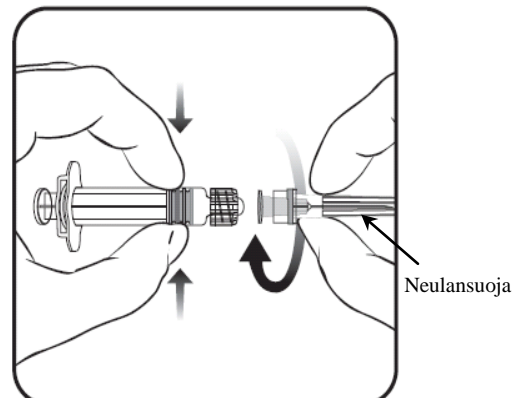
Esitäytettyjen ruiskujen käyttöohje:

1. Pidä ruiskun **syylinteri** yhdessä kädessä (älä koske ruiskun mäntään), poista ruiskun korkki kiertämällä vastapäivään.



2. Neula kiinnitetään ruiskuun kiertämällä neulaa myötäpäivään, kunnes neula tuntuu kiinnittyvän ruiskuun.

3. Poista neulansuoja. Suoja voi joskus tuntua jäykältä.



4. Injisoi rokote.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.