

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cervarix, injektionsvätska, suspension

Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomvirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvans AS04 innehållande:

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

<sup>3</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> (totalt)
---	---

<sup>4</sup>L1-protein i form av icke smittsamma viruslika partiklar framställda med rekombinant DNA-teknik i ett expressionssystem bestående av baculovirus med Hi-5 Rix4446-celler från *Trichoplusia ni*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension

Mjölaktig, vit suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cervarix är ett vaccin för användning från 9 års ålder för prevention av premaligna anogenitala cellförändringar (cervix, vulva, vagina och anus) och cervix- och analcancer orsakade av vissa onkogena typer av humant papillomvirus (HPV). Se avsnitt 4.4 och 5.1 för viktig information avseende data som stöd för denna indikation.

Cervarix bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Val av vaccinationsschema beror på patientens ålder.

<b>Ålder vid tidpunkten för den första injektionen</b>	<b>Dos och schema</b>
9 till och med 14 år*	Två doser à 0,5 ml. Den andra dosen ska ges mellan 5 och 13 månader efter den första dosen.
15 år och äldre	Tre doser à 0,5 ml vid 0, 1, 6 månader**

\*Om den andra vaccindosen ges inom 5 månader efter den första dosen bör en tredje vaccindos alltid ges.

\*\*Om flexibilitet i vaccinationsschemat är nödvändig, kan den andra dosen ges mellan 1 månad och 2,5 månader efter den första dosen och den tredje dosen mellan 5 och 12 månader efter den första dosen.

Behovet av en boosterdos är inte fastställt (se avsnitt 5.1).

Om en patient ges Cervarix som första dos rekommenderas att man fortsätter hela vaccinationsserien med Cervarix (se avsnitt 4.4).

*Pediatrisk population (barn <9 års ålder)*

Cervarix rekommenderas inte till barn under 9 års ålder på grund av begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata för denna åldersgrupp.

#### Administreringssätt

Cervarix ges som intramuskulär injektion i deltoideusregionen (se också avsnitt 4.4 och 4.5).

Cervarix ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data på subkutan administrering av Cervarix (se avsnitt 4.4).

Om Cervarix ska ges samtidigt som ett annat injicerbart vaccin, ska alltid olika injektionsställen användas (se avsnitt 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Liksom med alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symptom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Administrering av Cervarix ska senareläggas vid akut sjukdom med hög feber. Lindrig infektion, såsom en förkylning, utgör däremot ingen kontraindikation för immunisering.

Vaccinet ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data på subkutan administrering av Cervarix.

Som med andra vacciner som administreras intramuskulärt bör Cervarix ges med försiktighet till individer med trombocytopeni eller koagulationssjukdom, eftersom blödning kan uppstå hos dessa

patienter efter intramuskulär administrering.

Som med alla vacciner uppnås eventuellt inte ett skyddande immunsvär hos alla vaccinerade.

Cervarix skyddar enbart mot sjukdomar som orsakas av HPV 16 och 18 samt i viss utsträckning mot sjukdomar orsakade av vissa andra onkogen-relaterade HPV-typer (se avsnitt 5.1). Lämpliga förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även användas i fortsättningen.

Vaccinet är endast avsett för profylaktisk användning och har ingen effekt på aktiva HPV-infektioner eller etablerad klinisk sjukdom. Vaccinet har inte visats ha terapeutisk effekt. Vaccinet är därför inte avsett för behandling av cervixcancer eller cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Det är heller inte avsett att förhindra utvecklingen av andra etablerade HPV-relaterade lesioner eller pågående HPV-infektioner av vaccin eller ickevaccin-typ (se avsnitt 5.1 "Effekt hos kvinnor med konstaterad HPV 16- eller HPV 18-infektion vid studiestart").

Vaccination ersätter inte rutinmässig cervixscreening. Eftersom inget vaccin är 100 % effektivt och Cervarix ej ger skydd mot alla HPV-typer, ej heller mot pågående HPV-infektioner, förblir rutinmässig cervixscreening mycket viktig och bör följa lokala rekommendationer.

Skyddets varaktighet är inte fullständigt fastställt. Tidpunkten för och behov av boosterdos(er) har inte fastställts.

Med undantag för asymtomatiska humant immunbristvirus (hiv) infekterade individer för vilka begränsade immunogenicitetsdata finns tillgängliga (se avsnitt 5.1) saknas data från användning av Cervarix på personer med nedsatt immunförsvar såsom patienter som behandlas med immunsuppressiva medel. I likhet med andra vacciner uppnås eventuellt inte ett adekvat immunsvär hos dessa individer.

Säkerhets-, immunogenicitets- och effektdata avseende utbytbarhet mellan Cervarix och andra HPV-vacciner saknas.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I alla kliniska prövningar uteslöts personer som fått immunglobulin eller blodbaserade produkter inom 3 månader före första vaccindosen.

##### Användning tillsammans med andra vacciner

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) utan någon klinisk relevant påverkan på ingående komponenters antikroppssvar. Vid sekventiell administrering av ett kombinerat dTpa-IPV-vaccin följt av Cervarix som gavs en månad senare sågs dock en tendens till lägre anti-HPV 16 och anti-HPV 18 GMT-värden jämfört med enbart Cervarix. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat hepatit A-(inaktiverat) och hepatit B-(rDNA) (Twinrix) vaccin eller ett hepatit B-(rDNA) vaccin (Engerix-B).

Samtidig administrering av Cervarix och Twinrix visade inte någon kliniskt relevant påverkan på antikroppssvaret mot HPV- och hepatit A antigen. GMT för anti-HBs var signifikant lägre vid samtidig administrering, men den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd eftersom seroprotektionsfrekvensen inte påverkades. Andelen individer som uppnådde anti-HBs  $\geq 10$  mIE/ml var 98,3 % vid samtidig vaccination och 100 % för enbart Twinrix. Liknande resultat sågs när Cervarix gavs samtidigt med Engerix-B då 97,9 % av individerna uppnådde anti-HBs  $\geq 10$  mIE/ml jämfört med 100 % för enbart Engerix-B.

Vid samtidig administrering av Cervarix och andra injicerbara vacciner bör alltid vaccinerna ges på olika injektionsställen.

## Användning tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel

I kliniska studier använde cirka 60 % av kvinnorna som fick Cervarix hormonella antikonceptionsmedel. Det finns inga tecken på att användning av hormonella antikonceptionsmedel påverkar effekten av Cervarix.

## Användning tillsammans med immunsuppressiva läkemedel för systemiskt bruk

Se avsnitt 4.4.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Specifika studier med vaccinet på gravida kvinnor har inte utförts. Data från gravida kvinnor som samlats in från graviditetsregister, epidemiologiska studier och oavsiktlig exponering under kliniska prövningar är otillräckliga för att dra slutsatsen huruvida vaccination med Cervarix påverkar risken för ogynnsamt graviditetsutfall inklusive spontan abort.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet rapporterades dock totalt 10 476 graviditeter, av vilka 5 387 var hos kvinnor som hade fått Cervarix. Totalt sett var andelen graviditeter med särskilda utfall (t ex friska spädbarn, icke normala spädbarn inkluderande medfödda missbildningar, för tidigt födda och spontana aborter) jämförbar mellan behandlingsgrupperna.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet, graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av Cervarix under graviditet. Kvinnor som är gravida eller försöker bli gravida, rekommenderas att skjuta upp eller avbryta vaccinationen tills graviditeten avslutats.

#### Amning

Effekten på det ammande barnet efter administrering av Cervarix på modern har inte utvärderats i kliniska studier.

Cervarix bör endast användas under amning när de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna.

#### Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Emellertid kan vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

I kliniska studier på flickor och kvinnor i åldern 10-72 år (av vilka 79,2 % var i åldern 10-25 år vid tiden för inträde i studien) administrerades Cervarix till 16 142 individer, medan 13 811 individer fick kontrollläkemedlet. Dessa individer följdes vad gäller allvarliga oönskade händelser under hela studieperioden. En fördefinierad undergrupp av individer (Cervarix = 8 130 jämfört med kontroll =

5 786) följdes vad gäller oönskade händelser i 30 dagar efter varje injektion. I två kliniska studier som inkluderade pojkar och män i åldern 10-18 år fick 2 617 individer Cervarix, vilka följdes upp genom aktiv säkerhetsövervakning.

Den vanligaste biverkan efter administrering var smärta på injektionsstället, vilket uppträdde efter 78 % av alla doser. Majoriteten av dessa reaktioner var milda till måttliga och kortvariga.

### Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som möjligen kan vara relaterade till vaccination har indelats med avseende på frekvens.

Frekvenserna är:

Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )

Vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<b>Kliniska prövningar</b>		
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Övre luftvägsinfektion
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinala symtom inklusive illamående, kräkning, diarré och buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda/pruritus, utslag, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner vid injektionsstället inklusive smärta, rodnad, svullnad, trötthet
	Vanliga	Feber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
	Mindre vanliga	Andra reaktioner vid injektionsstället såsom skleros, lokal parestesi
<b>Erfarenheter efter lansering</b>		
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Allergiska reaktioner (inkluderande anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner), angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens*	Synkope och vasovagala reaktioner på injektionen, ibland åtföljt av rörelser av tonisk-klonisk typ (se avsnitt 4.4)

\* Eftersom dessa händelser spontanrapporterats går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen

I kliniska prövningar har en liknande säkerhetsprofil setts hos försökspersoner med genomgången eller pågående HPV-infektion som hos försökspersoner som är onkogent HPV-DNA-negativa eller seronegativa för HPV 16- eller HPV 18-antikroppar.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, Papillomvirusvacciner, ATC-kod: J07BM02

#### Verkningsmekanism

Cervarix är ett adjuvansinnehållande, icke-infektiöst, rekombinant vaccin tillverkat av höggradigt renade viruslika partiklar (VLP) från det huvudsakliga L1-kapsidproteinet hos de onkoga HPV-typerna 16 och 18. Eftersom dessa VLP inte innehåller något viralt DNA kan de inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. Djurstudier har visat att effekten av L1 VLP-vacciner till stor del medieras av det humoral immunsvaret.

HPV 16 och 18 uppskattas orsaka ungefär 70 % av fallen av cervixcancer, 90 % av fallen av anal cancer, 70 % av fallen av HPV-relaterad höggradig intraepitelial neoplasi i vulva och i vagina och 78 % av fallen av HPV-relaterad höggradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

Andra onkoga HPV-typer kan också orsaka anogenital cancer (cirka 30 %). HPV 45, 31 och 33 är de tre vanligaste icke-vaccin HPV-typerna som identifierats vid skivepitelcancer (12,1 %) och adenokarcinom (8,5 %).

Uttrycket ”premaligna anogenitala cellförändringar” i avsnitt 4.1 avser höggradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), höggradig intraepitelial neoplasi i vulva (VIN 2/3), höggradig vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3) och höggradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

#### Kliniska prövningar

##### Klinisk effekt hos kvinnor i åldern 15-25 år

Effekten av Cervarix har utvärderats i två kontrollerade, dubbelblindade, randomiserade kliniska fas II- och III-prövningar, som inkluderade totalt 19 778 kvinnor i åldern 15-25 år.

I fas II-studien (studie 001/007) inkluderades enbart kvinnor som:

- Testade negativt för de onkoga HPV-DNA-typerna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68
- Var seronegativa för HPV 16 och HPV 18 och
- Hade normal cytologi

Primär endpoint var infektion med HPV 16 och/eller HPV 18. Tolv månaders persisterande infektion utvärderades som en ytterligare endpoint.

I fas III-studien (studie 008) inkluderades kvinnor utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion, dvs oavsett cytologi, HPV-serologiskt status och DNA-status.

Primär endpoint var CIN 2+ orsakad av HPV 16 och/eller HPV 18. Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2 och 3 samt cervikal adenokarcinom in situ (AIS) användes i de kliniska prövningarna som surrogatmarkörer för cervixcancer. Sekundära endpoint inkluderade 6- och 12 månaders persisterande infektion.

Persisterande infektion, som kvarstår i minst 6 månader, har även visat sig vara en relevant surrogatmarkör för cervixcancer hos kvinnor i åldern 15-25 år.

##### Profylaktisk effekt mot HPV 16/18-infektion hos en population som är naiv för onkoga HPV-typer

Kvinnor (N=1 113) vaccinerades i studie 001 och utvärderades för effekt fram till månad 27. En del av kvinnorna (N=776) som vaccinerats i studie 001 följdes i studie 007 i upp till 6,4 år (cirka 77 månader) efter första dosen (medelvärde för uppföljningen var 5,9 år). Fem fall av 12 månaders

persisterande HPV 16-/18-infektion (4 HPV 16, 1 HPV 18) fanns i kontrollgruppen och ett fall av HPV 16-infektion fanns i vaccingruppen i studie 001. I studie 007 var effekten av Cervarix på 12 månaders persisterande HPV 16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5, 100). Det fanns sexton fall av persisterande HPV 16-infektion och fem fall av persisterande HPV 18-infektion, alla i kontrollgruppen.

I studie HPV-023 följdes individer från den brasilianska kohorten (N=437) i studie 001/007 i genomsnitt 8,9 år (standardavvikelse 0,4 år) efter den första dosen. Vid studiens slut fanns inga fall av infektion eller histopatologiska lesioner orsakade av HPV 16 eller HPV 18 i vaccingruppen i studie HPV-023. Fyra fall av 6 månaders persisterande infektion och ett fall av 12 månaders persisterande infektion fanns i placebogrupperna. Studien var inte utformad att påvisa skillnad mellan vaccin- och placebogrupperna för dessa endpoint.

#### Profylaktisk effekt mot HPV 16/18 hos kvinnor som är naiva för HPV 16 och/eller HPV 18

I studie HPV-008 utfördes de primära effektanalyserna i According-to-Protocol kohorten (ATP-kohort: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den HPV-typ som analyserades). Denna kohort inkluderade kvinnor med normal eller låggradig cytologi när de påbörjade studien och exkluderade endast kvinnor med höggradig cytologi (0,5 % av den totala populationen). Räkning av antal fall i ATP-kohorten startade på dag 1 efter den tredje vaccindosen.

Totalt var 74 % av kvinnorna som inkluderades naiva för både HPV 16 och HPV 18 (dvs. DNA-negativa och seronegativa vid studiestart).

Två analyser av studie HPV-008 har utförts: en händelse-utlöst analys genomfördes när minst 36 CIN2+ fall orsakade av HPV 16/18 ackumulerats i ATP-kohorten och en analys genomfördes vid studiens avslutande.

Vaccineffekten avseende primär endpoint CIN 2+ vid studiens slut visas i tabell 1. I en tilläggsanalys utvärderades effekten av Cervarix mot CIN 3+ orsakad av HPV 16/18.

**Tabell 1: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 (ATP-kohort)**

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% Effekt (95 % CI)
	n <sup>(2)</sup>	N	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser, var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 eller HPV 18)  
<sup>(2)</sup> inklusive 4 fall av CIN 2+ och 2 fall av CIN 3+ för vilka en annan onkogen HPV-typ identifierades i lesionen samtidigt med HPV 16 eller HPV 18. Dessa fall har exkluderats i analysen för HPV-typsbedömning (se under tabellen).  
<sup>(3)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 40 månader efter dos 3

Vid den händelseutlösta analysen var effekten 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) mot CIN 2+ och 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1) mot CIN 3+. En statistiskt signifikant vaccineffekt påvisades dessutom mot CIN 2+ orsakad av HPV 16 och HPV 18 var för sig.

Ytterligare utredning av fallen med flera HPV-typer inkluderade HPV-typer som detekterats med "Polymerase Chain Reaction" (PCR) i minst ett av de två tidigare cytologiproven, förutom typer som detekterats i lesionen för att särskilja HPV-typen(erna) som mest sannolikt orsakat lesionen (HPV-typsbedömning). Denna post-hoc analys exkluderade fall (i vaccingruppen och i kontrollgruppen) som inte ansågs ha ett orsakssamband med HPV 16 eller HPV 18 infektioner som



uppkommit under studien.

Baserat på post-hoc analysen för HPV-typsbedömning fanns det ett fall av CIN 2+ i vaccingruppen jämfört med 92 fall i kontrollgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8;100) och inga fall av CIN 3+ i vaccingruppen jämfört med 22 fall i kontrollgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8;100) i analysen vid studiens slut.

I den händelseutlösta analysen var vaccineffekten mot CIN 1 orsakad av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5). Vaccineffekten mot CIN 1+ orsakade av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten var 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7). Vid analysen i slutet av studien var den observerade vaccineffekten mot CIN1 orsakad av HPV 16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1; 96,4) i ATP-kohorten.

Vid analysen i slutet av studien utgjorde VIN2+ eller VaIN2+, orsakade av HPV 16 eller HPV 18, två fall i vaccingruppen och 7 fall i kontrollgruppen i ATP-kohorten. Studien hade inte tillräcklig styrka för att påvisa en skillnad mellan vaccinet och kontrollgruppen för dessa endpoint.

Vaccineffekten mot virologiska endpoint (sex och tolv månaders persisterande infektion) orsakade av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten vid studiens slut visas i tabell 2.

**Tabell 2: Vaccineffekt mot virologiska endpoint orsakade av HPV 16/18 (ATP-kohort)**

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N=7338)	Kontroll (N=7305)	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
<b>6 månaders persisterande infektion</b>	35/7182	588/7137	94,3 % (92,0;96,1)
<b>12 månaders persisterande infektion</b>	26/7082	354/7038	92,9 % (89,4;95,4)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser, var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 eller HPV 18)  
<sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 40 månader efter dos 3

Effektresultaten vid den händelseutlösta analysen var 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) mot 6-månaders persisterande infektion och 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) mot 12-månaders persisterande infektion.

#### Effekt mot HPV 16/18 hos kvinnor med bevisad HPV 16- eller HPV 18-infektion vid studiestart.

Det finns inga bevis för skydd mot sjukdom orsakad av de HPV-typer för vilka studiepatienterna var HPV DNA-positiva när de påbörjade studien. Individer som redan var infekterade (HPV DNA-positiva) med en av de vaccinrelaterade HPV-typerna före vaccination var emellertid skyddade från klinisk sjukdom orsakad av den andra HPV-typen i vaccinet.

#### Effekt mot HPV typ 16 och 18 hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom.

Den totala vaccinerade kohorten (TVC) inkluderade alla individer som fick minst en dos av vaccinet, oavsett deras HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderade kvinnor med eller utan pågående och/eller tidigare HPV-infektion. Räkning av antal fall i TVC-kohorten startade på dag 1 efter den första dosen.

Den beräknade effekten är lägre i TVC-kohorten eftersom denna kohort inkluderar kvinnor med pågående infektioner/lesioner som inte förväntas påverkas av Cervarix.

TVC motsvarar huvudsakligen den allmänna kvinnliga befolkningen i åldrarna 15-25 år.

Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 som observerats i TVC vid studiens slut visas i tabell 3.

**Tabell 3: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 (TVC)**

HPV 16/18 endpoint	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Kontroll (N = 8708)	% Effekt (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 = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderar kvinnor med tidigare infektioner/lesioner.  
<sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1.

Vaccineffekt mot virologiska endpoint (sex och tolv månaders persisterande infektion) orsakade av HPV 16/18 som observerats i TVC vid studiens slut visas i tabell 4.

**Tabell 4: Vaccineffekt mot virologiska endpoint orsakade av HPV 16/18 (TVC)**

HPV 16/18 endpoint	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
6 månaders persisterande infektion	504/8863	1227/8870	60,9 % (56,6;64,8)
12 månaders persisterande infektion	335/8648	767/8671	57,5 % (51,7;62,8)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup>TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.  
<sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1.

#### Vaccinets övergripande påverkan på cervikal HPV-sjukdomsbörda

I studie HPV-008 jämfördes incidensen av höggradiga cervikala lesioner mellan placebo- och vaccingrupp oberoende av HPV DNA-typ i lesionen. Vaccineffekten mot höggradiga cervikala lesioner påvisades i TVC-kohorten och den TVC-naiva kohorten vid studiens slut (tabell 5). Den TVC-naiva kohorten är en undergrupp av TVC-kohorten som inkluderar kvinnor med normal cytologi och som var HPV DNA negativa för 14 onkogen HPV typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.

**Tabell 5: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner oavsett HPV DNA-typ i lesionen**

	Analys vid studiens slut <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontroll		% Effekt (95 % CI)
	N	Fall	N	Fall	
<b>CIN 2+</b>					
TVC-naiv <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2;42,6)
<b>CIN 3+</b>					
TVC-naiv <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8;58,7)
N = antal patienter inkluderade i varje grupp					
<sup>(1)</sup> TVC-naiv: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) som hade normal cytologi, var HPV DNA-negativa för 14 onkoga HPV-typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.					
<sup>(2)</sup> TVC: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.					
<sup>(3)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1.					

I analysen vid studiens slut reducerade Cervarix de definitiva cervikala behandlingsåtgärderna (inkluderar loop electrosurgical excision procedure [LEEP], kallknivskonisering, och laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8;79,3) i den TVC-naiva kohorten och med 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) i TVC-kohorten.

#### Korsskyddseffekt

Korsskyddseffekten av Cervarix avseende histopatologiska och virologiska endpoint (pågående infektion) har utvärderats i studie HPV-008 för 12 onkoga HPV-typer som inte ingår i vaccinet. Studien hade inte tillräcklig styrka för att påvisa effekt mot sjukdom orsakad av enskilda HPV-typer. Analys av primär endpoint påverkades av störfaktorer (confounders) som samtidigt pågående multipla infektioner i CIN 2+ lesionerna. Till skillnad från histopatologiska endpoint påverkas virologiska endpoint i lägre utsträckning av störfaktorer som multipla infektioner.

För HPV 31, 33 och 45 har man genomgående visat ett korsskydd avseende 6 månaders persisterande infektion och CIN 2+ i samtliga studiekohorter.

Vaccineffekten vid studiens slut mot 6 månaders persisterande infektion samt CIN 2+ orsakade av enskilda onkoga HPV-typer som inte ingår i vaccinet visas i tabell 6 (ATP-kohort).

**Tabell 6: Vaccineffekt mot onkogena HPV-typer som inte ingår i vaccinet**

HPV-typ	ATP <sup>(1)</sup>					
	6 månaders persisterande infektion			CIN 2+		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	n	n		n	n	
<b>HPV 16-relaterade typer (A9-species)</b>						
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)
<b>HPV 18-relaterade typer (A7-species)</b>						
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)
<b>Övriga typer</b>						
HPV 51	349	416	16,6 % (3,6;27,9)	21	46	54,4 % (22,0;74,2)
HPV 56	226	215	-5,3 % (<0;13,1)	7	13	46,1 % (<0;81,8)
HPV 66	211	215	2,3 % (<0;19,6)	7	16	56,4 % (<0;84,8)
n= antal fall						
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa vid månad 0 och månad 6 för den relevanta HPV-typen.						
Gränserna för konfidensintervallet avseende vaccinets effekt beräknades. Effekten anses inte statistiskt signifikant när värdet noll ingår i intervallet, dvs. när den nedre gränsen för konfidensintervallet är <0. Effekten mot CIN 3 visades endast för HPV 31 och det fanns inget bevis för skydd mot AIS för någon av HPV-typerna.						

### Klinisk effekt hos kvinnor 26 år och äldre

Effekten av Cervarix har utvärderats i en dubbelblind, randomiserad klinisk fas III-prövning (HPV-015), som inkluderade totalt 5 778 kvinnor 26-72 år (medianålder: 37,0 år). Studien genomfördes i Nordamerika, Latinamerika, Asien-Stillahavsområdet och Europa. Final analys utfördes vid studiens slut, 7 år efter den första vaccinationen.

Primär endpoint var en kombination av en virologisk och en histopatologisk endpoint: HPV 16/18-relaterad 6 månaders persisterande infektion och/eller CIN1+. De primära effektanalyserna utfördes på ATP-kohorten avseende effekt och TVC, vilken inkluderade en undergrupp med upp till 15 % kvinnor som tidigare haft en HPV-associerad infektion eller sjukdom (definierad som två eller flera avvikande cellprov i rad, avvikande kolposkopi eller biopsi eller behandling av cervix efter avvikande cellprov eller kolposkopi). Genom att inkludera denna undergrupp blev det möjligt att bedöma den profylaktiska effekten i en population som anses spegla verkligheten eftersom målgruppen för cervixscreening vanligen är vuxna kvinnor.

Vaccineffekten vid studiens slut sammanfattas i nedanstående tabell.

Det finns inget belägg för att prevention av persisterande infektion som varar i minst 6 månader är en relevant surrogatmarkör för prevention av cervixcancer hos kvinnor i åldern 26 år och äldre.

**Tabell 7 – Vaccineffekt vid studiens slut i studie HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2 % CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2 % CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI och/eller CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASCUS+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI hos patienter som var seropositiva endast vid baslinjen	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Korsskyddseffekt</b>						
HPV 31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
HPV 45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV 31 ASCUS+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV 45 ASCUS+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal patienter i varje grupp n= antal patienter som rapporterat minst ett fall i varje grupp 6M PI = 6 månaders persisterande infektion CI = konfidensintervall ASCUS= atypiska celler av okänd betydelse (avvikande cytologi) <sup>(1)</sup> 3 vaccindoser, DNA-negativ och seronegativ vid månad 0 (om inte specificerad) och DNA-negativ vid månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 och/eller HPV 18). <sup>(2)</sup> minst en vaccindos oavsett HPV DNA- och serostatus (om inte specificerad) vid månad 0. Inkluderar 15 % patienter med tidigare HPV-sjukdom/infektion.						

Effekt mot  $\geq$ ASCUS (avvikande cytologi) associerad med onkogen icke-vaccintyper var 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt mot CIN1+ oavsett HPV-typ påvisad i lesionen var 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Det fanns inga bevis för skydd mot sjukdom orsakad av HPV hos patienter i åldern 25 år och äldre som var DNA-positiva och/eller hade avvikande cytologi vid studiens början.

### Immunogenicitet

#### Immunsvaret mot Cervarix efter den primära vaccinationsserien

Ingen miniminivå av antikroppar förknippad med skydd mot CIN av grad 2 eller 3 eller mot persisterande infektion med vaccin HPV-typer har identifierats för HPV-vacciner.

Antikroppssvaret mot HPV 16 och HPV 18 mättes genom att använda en typspecifik direkt ELISA (version 2, MedImmune metodologi, modifierad av GSK), som visats korrelera med den pseudovirion-

baserade neutralisationsanalysen (PBNA).

Immunsvaret av tre doser Cervarix utvärderades hos 5 465 kvinnliga individer 9-55 år och över 800 manliga individer i åldern 10-18 år.

I kliniska prövningar hade mer än 99,9 % av de från början HPV 16- och 18-seronegativa studiepatienterna konverterat en månad efter tredje dosen. De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT, Geometric Mean Titres) var högt över vad som observerats hos kvinnor som tidigare genomgått naturlig infektion, men vars HPV-infektion läkt ut. Initialt seropositiva och seronegativa personer uppnådde likvärdiga nivåer efter vaccination.

#### Varaktighet av immunsvaret mot Cervarix

I studie 001/007 som inkluderade kvinnor 15-25 år vid tiden för vaccination studerades immunsvaret mot HPV 16 och HPV 18 i upp till 76 månader efter första vaccinationen. I studie 023 (en subgrupp från studie 001/007) studerades detta immunsvaret vidare i upp till 113 månader. 92 försökspersoner i vaccingruppen hade immunogenicitetsdata vid [M107-M113] intervallet efter den första vaccindosen med en median uppföljningstid på 8,9 år. Av dessa personer var 100 % (95 % CI: 96,1;100) fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet.

De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT) för både HPV 16 och HPV 18 var som högst månad 7, minskade sedan och nådde en platå från månad 18 upp till [M107-M113] intervallet med ELISA GMT värden för både HPV 16 och HPV 18 som fortfarande var minst 10 gånger högre än de ELISA GMT värden som observerats hos kvinnor som läkt ut en tidigare HPV-infektion.

Immunogeniciteten upp till 48 månader var likvärdig i studierna 008 och 001. En likvärdig kinetisk profil sågs för de neutraliserande antikropparna.

I en annan klinisk prövning (studie 014) som utfördes på kvinnor i åldern 15-55 år serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7). GMT var emellertid lägre hos kvinnor över 25 år. 470 patienter (142 i åldern 15-25 år, 172 i åldern 26-45 år och 156 i åldern 46-55 år) som slutförde studie HPV-014 och erhöll 3-dossschemat följdes i upp till 10 år i förlängningsstudien HPV-060. Tio år efter administrering av den första dosen var 100 % av patienterna i åldersgruppen 15-25 år, 99,2 % i åldersgruppen 26-45 år och 96,3 % i åldersgruppen 46-55 år fortfarande seropositiva för HPV 16, och 99,2 %, 93,7 % respektive 83,8 % för HPV 18. I samtliga åldersgrupper var GMT fortfarande minst 5- till 32- faldigt högre, för HPV 16, och 3- till 14-faldigt högre, för HPV 18, än de som framkallats hos kvinnor som läkt ut en naturlig infektion för båda antigenerna.

#### Belägg för anamnestiskt svar (immunologiskt minne)

I studie 024 (en subgrupp från studie 001/007) gavs en påfyllnadsdos av Cervarix till 65 patienter med ett genomsnittligt intervall på 6,8 år efter administreringen av den första vaccindosen. Ett anamnestiskt immunsvaret mot HPV 16 och HPV 18 (mätt med ELISA) observerades en vecka och en månad efter påfyllnadsdosen. GMT-värdena en månad efter påfyllnadsdosen var högre än de som uppmättes en månad efter den primära vaccinationsserien på 3 doser.

#### Extrapolering (bridging) av effektdata av Cervarix från unga vuxna kvinnor till ungdomar

Enligt en poolad analys (HPV-029, -30 & -48) serokonverterade 99,7 % och 100 % av 9-åriga flickor för HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7) och de hade minst 1,4 respektive 2,4 gånger högre GMT-värden som kvinnor i åldrarna 10-14 år respektive 15-25 år.

I två kliniska prövningar (HPV-012 & -013) som genomfördes på flickor 10-14 år serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7), och de hade minst dubbelt så höga GMT-värden som kvinnor 15-25 år.

I kliniska prövningar (HPV-070 och HPV-048) som genomfördes på flickor 9-14 år som vaccinerades enligt ett 2-dos-schema (0, 6 månader eller 0, 12 månader) och unga kvinnor 15-25 år som fick

Cervarix enligt 0, 1, 6 månaders standardschema serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 en månad efter den andra dosen. Hos flickor 9-14 år var immunsvaret efter 2 doser ”non-inferior” jämfört med svaret efter 3 doser hos kvinnor 15-25 år.

Baserat på dessa immunogenicitetsdata kan man dra slutsatsen att Cervarix har effekt från 9 till 14 års ålder.

#### Varaktighet av immunsvår hos kvinnor 26 år och äldre

I fas III-studien (HPV-015) hos kvinnor 26 år och äldre serokonverterade alla patienter en månad efter den tredje dosen. Vid 84 månader, dvs. 78 månader efter avslutad vaccinationsserie, var 99,3 % respektive 95,9 % av de från början seronegativa kvinnorna fortfarande seropositiva för anti-HPV 16- respektive anti-HPV 18-antikroppar. Samtliga initialt seropositiva kvinnor var fortsatt seropositiva för anti-HPV 16- och anti-HPV 18-antikroppar. Antikropps nivåerna var som högst månad 7, minskade sedan gradvis till månad 18 och stabiliserades därefter och nådde en plåta till månad 84.

#### Immunogenicitet hos pojkar och män i åldern 10-18 år

Immunogeniciteten hos pojkar och män utvärderades i 2 kliniska prövningar, HPV-011 (N=173) och HPV-040 (N=556). Data visar jämförbar immunogenicitet hos manliga och kvinnliga individer. I studie HPV-011 serokonverterade alla individer till både HPV16 och 18 och GMT-nivåerna var ”non-inferior” jämfört med hos kvinnor i åldern 15-25 år i studie HPV-012.

#### Extrapolering (bridging) av klinisk effekt på anala cellförändringar och analcancer

Ingen effektstudie på anala premaligna cellförändringar har utförts med Cervarix. Studier utförda på flickor i åldern 9-14 år (studie HPV-071) och på kvinnor i åldern 18-45 år (studie HPV-010) har genomgående visat ett högre immunsvår med Cervarix än med jämförelsepreparatet, för vilket effektdata har påvisat skydd mot anala premaligna cellförändringar.

#### Immunogenicitet hos hiv-infekterade kvinnor

I studie HPV-020 som genomfördes i Sydafrika fick 22 icke hiv-infekterade och 42 hiv-infekterade individer (WHO klinisk fas 1; ATP-kohort för immunogenicitet) Cervarix. Samtliga försökspersoner var seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet en månad efter den tredje dosen (månad 7) och var fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 upp till månad 12. GMT-värdena verkade vara lägre i den hiv-infekterade gruppen (ej överlappande 95 % konfidensintervall). Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd. Funktionella antikroppar fastställdes inte. Information saknas angående skydd mot persisterande infektion eller prekancerösa lesioner hos hiv-infekterade kvinnor.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet, lokal tolerans, fertilitet, embryo-fetal och postnatal toxicitet (till och med slutet av amningsperioden) visade inte några särskilda risker för människa.

Serologiska data tyder på att anti-HPV 16- och anti-HPV 18-antikroppar överförs via mjölken under amningsperioden hos rätta. Det är emellertid okänt om vaccininducerade antikroppar utsöndras i human bröstmjolk.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid (NaCl)  
Natriumdivätefosfatdihydrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )  
Vatten för injektionsvätskor

Adjuvans, se avsnitt 2.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

Cervarix ska administreras så snart som möjligt efter att vaccinet tagits ut ur kylskåp.

Stabilitet har påvisats vid förvaring utanför kylskåp upp till 3 dagar vid temperaturer mellan 8-25 °C eller upp till 1 dag vid temperaturer mellan 25-37 °C. Vaccinet ska kasseras om det inte har använts inom denna period.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,5 ml suspension i injektionsflaska (typ I glas) för 1 dos med propp (butylgummi).

Förpackningar med 1, 10 eller 100 stycken injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid förvaring av injektionsflaskan kan en vit bottensats och en klar, färglös vätska bildas. Detta är dock inte ett tecken på att vaccinets kvalitet påverkats.

Före administrering ska innehållet i injektionsflaskan inspekteras visuellt, både före och efter det att vaccinet har omskakats, med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Kassera vaccinet ifall något av ovanstående observeras.

Omskakas väl före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 september 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cervarix, injektionsvätska, suspension, flerdos  
Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomvirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvans AS04 innehållande:

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

<sup>3</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> (totalt)
---	---

<sup>4</sup>L1-protein i form av icke smittsamma viruslika partiklar framställda med rekombinant DNA-teknik i ett expressionssystem bestående av baculovirus med Hi-5 Rix4446-celler från *Trichoplusia ni*.

Detta är en flerdosbehållare. Se avsnitt 6.5 för antalet doser per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension  
Mjölkaktig, vit suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cervarix är ett vaccin för användning från 9 års ålder för prevention av premaligna anogenitala cellförändringar (cervix, vulva, vagina och anus) och cervix- och analcancer orsakade av vissa onkogen typer av humant papillomvirus (HPV). Se avsnitt 4.4 och 5.1 för viktig information avseende data som stöd för denna indikation.

Cervarix bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Val av vaccinationsschema beror på patientens ålder.

Ålder vid tidpunkten för den första injektionen	Dos och schema
9 till och med 14 år*	Två doser à 0,5 ml. Den andra dosen ska ges mellan 5 och 13 månader efter den första dosen.
15 år och äldre	Tre doser à 0,5 ml vid 0, 1, 6 månader**

\*Om den andra vaccindosen ges inom 5 månader efter den första dosen bör en tredje vaccindos alltid ges.

\*\*Om flexibilitet i vaccinationsschemat är nödvändig, kan den andra dosen ges mellan 1 månad och 2,5 månader efter den första dosen och den tredje dosen mellan 5 och 12 månader efter den första dosen.

Behovet av en boosterdos är inte fastställt (se avsnitt 5.1).

Om en patient ges Cervarix som första dos rekommenderas att man fortsätter hela vaccinationsserien med Cervarix (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrik population (barn <9 års ålder)*

Cervarix rekommenderas inte till barn under 9 års ålder på grund av begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata för denna åldersgrupp.

#### Administreringssätt

Cervarix ges som intramuskulär injektion i deltoideusregionen (se också avsnitt 4.4 och 4.5).

Cervarix ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data på subkutan administrering av Cervarix (se avsnitt 4.4).

Om Cervarix ska ges samtidigt som ett annat injicerbart vaccin, ska alltid olika injektionsställen användas (se avsnitt 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Liksom med alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symptom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Administrering av Cervarix ska senareläggas vid akut sjukdom med hög feber. Lindrig infektion, såsom en förkylning, utgör däremot ingen kontraindikation för immunisering.

Vaccinet ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data på subkutan administrering av Cervarix.

Som med andra vacciner som administreras intramuskulärt bör Cervarix ges med försiktighet till individer med trombocytopeni eller koagulationssjukdom, eftersom blödning kan uppstå hos dessa patienter efter intramuskulär administrering.

Som med alla vacciner uppnås eventuellt inte ett skyddande immunsvär hos alla vaccinerade.

Cervarix skyddar enbart mot sjukdomar som orsakas av HPV 16 och 18 samt i viss utsträckning mot sjukdomar orsakade av vissa andra onkogen-relaterade HPV-typer (se avsnitt 5.1). Lämpliga förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även användas i fortsättningen.

Vaccinet är endast avsett för profylaktisk användning och har ingen effekt på aktiva HPV-infektioner eller etablerad klinisk sjukdom. Vaccinet har inte visats ha terapeutisk effekt. Vaccinet är därför inte avsett för behandling av cervixcancer eller cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Det är heller inte avsett att förhindra utvecklingen av andra etablerade HPV-relaterade lesioner eller pågående HPV-infektioner av vaccin eller ickevaccin-typ (se avsnitt 5.1 "Effekt hos kvinnor med konstaterad HPV 16 eller HPV 18-infektion vid studiestart").

Vaccination ersätter inte rutinmässig cervixscreening. Eftersom inget vaccin är 100 % effektivt och Cervarix ej ger skydd mot alla HPV-typer, ej heller mot pågående HPV-infektioner, förblir rutinmässig cervixscreening mycket viktig och bör följa lokala rekommendationer.

Skyddets varaktighet är inte fullständigt fastställt. Tidpunkten för och behov av boosterdos(er) har inte fastställts.

Med undantag för asymtomatiska humant immunbristvirus (hiv) infekterade individer för vilka begränsade immunogenicitetsdata finns tillgängliga (se avsnitt 5.1) saknas data från användning av Cervarix på personer med nedsatt immunförsvar såsom patienter som behandlas med immunsuppressiva medel. I likhet med andra vacciner uppnås eventuellt inte ett adekvat immunsvär hos dessa individer.

Säkerhets-, immunogenicitets- och effektdata avseende utbytbarhet mellan Cervarix och andra HPV-vacciner saknas.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I alla kliniska prövningar uteslöts personer som fått immunglobulin eller blodbaserade produkter inom 3 månader före första vaccindosen.

##### Användning tillsammans med andra vacciner

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) utan någon klinisk relevant påverkan på ingående komponenters antikroppssvar. Vid sekventiell administrering av ett kombinerat dTpa-IPV-vaccin följt av Cervarix som gavs en månad senare sågs dock en tendens till lägre anti-HPV 16 och anti-HPV 18 GMT-värden jämfört med enbart Cervarix. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat hepatit A-(inaktiverat) och hepatit B-(rDNA) (Twinrix) vaccin eller ett hepatit B-(rDNA) vaccin (Engerix-B).

Samtidig administrering av Cervarix och Twinrix visade inte någon kliniskt relevant påverkan på antikroppssvaret mot HPV- och hepatit A antigen. GMT för anti-HBs var signifikant lägre vid samtidig administrering, men den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd eftersom seroprotektionsfrekvensen inte påverkades. Andelen individer som uppnådde anti-HBs  $\geq 10$  mIE/ml var 98,3 % vid samtidig vaccination och 100 % för enbart Twinrix. Liknande resultat sågs när Cervarix gavs samtidigt med Engerix-B då 97,9 % av individerna uppnådde anti-HBs  $\geq 10$  mIE/ml jämfört med 100 % för enbart Engerix-B.

Vid samtidig administrering av Cervarix och andra injicerbara vacciner bör alltid vaccinerna ges på olika injektionsställen.

## Användning tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel

I kliniska studier använde cirka 60 % av kvinnorna som fick Cervarix hormonella antikonceptionsmedel. Det finns inga tecken på att användning av hormonella antikonceptionsmedel påverkar effekten av Cervarix.

## Användning tillsammans med immunsuppressiva läkemedel för systemiskt bruk

Se avsnitt 4.4.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Specifika studier med vaccinet på gravida kvinnor har inte utförts. Data från gravida kvinnor som samlats in från graviditetsregister, epidemiologiska studier och oavsiktlig exponering under kliniska prövningar är otillräckliga för att dra slutsatsen huruvida vaccination med Cervarix påverkar risken för ogynnsamt graviditetsutfall inklusive spontan abort.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet rapporterades dock totalt 10 476 graviditeter, av vilka 5 387 var hos kvinnor som hade fått Cervarix. Totalt sett var andelen graviditeter med särskilda utfall (t ex friska spädbarn, icke normala spädbarn inkluderande medfödda missbildningar, för tidigt födda och spontana aborter) jämförbar mellan behandlingsgrupperna.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet, graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av Cervarix under graviditet. Kvinnor som är gravida eller försöker bli gravida, rekommenderas att skjuta upp eller avbryta vaccinationen tills graviditeten avslutats.

#### Amning

Effekten på det ammande barnet efter administrering av Cervarix på modern har inte utvärderats i kliniska studier.

Cervarix bör endast användas under amning när de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna.

#### Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Emellertid kan vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

I kliniska studier på flickor och kvinnor i åldern 10-72 år (av vilka 79,2 % var i åldern 10-25 år vid tiden för inträde i studien) administrerades Cervarix till 16 142 individer, medan 13 811 individer fick kontrollläkemedlet. Dessa individer följdes vad gäller allvarliga oönskade händelser under hela studieperioden. En fördefinierad undergrupp av individer (Cervarix = 8 130 jämfört med kontroll = 5 786) följdes vad gäller oönskade händelser i 30 dagar efter varje injektion. I två kliniska studier som

inkluderade pojkar och män i åldern 10-18 år fick 2 617 individer Cervarix, vilka följdes upp genom aktiv säkerhetsövervakning.

Den vanligaste biverkan efter administrering var smärta på injektionsstället, vilket uppträdde efter 78 % av alla doser. Majoriteten av dessa reaktioner var milda till måttliga och kortvariga.

### Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som möjligen kan vara relaterade till vaccination har indelats med avseende på frekvens.

Frekvenserna är:

Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )

Vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<b>Kliniska prövningar</b>		
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Övre luftvägsinfektion
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinala symtom inklusive illamående, kräkning, diarré och buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda/pruritus, utslag, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner vid injektionsstället inklusive smärta, rodnad, svullnad, trötthet
	Vanliga	Feber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
	Mindre vanliga	Andra reaktioner vid injektionsstället såsom skleros, lokal parestesi
<b>Erfarenheter efter lansering</b>		
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Allergiska reaktioner (inkluderande anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner), angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens*	Synkope och vasovagala reaktioner på injektionen, ibland åtföljt av rörelser av tonisk-klonisk typ (se avsnitt 4.4)

\* Eftersom dessa händelser spontanrapporterats går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen

I kliniska prövningar har en liknande säkerhetsprofil har setts hos försökspersoner med genomgången eller pågående HPV-infektion som hos försökspersoner som är onkogent HPV-DNA-negativa eller seronegativa för HPV 16- eller HPV 18-antikroppar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, Papillomvirusvacciner, ATC-kod: J07BM02

#### Verkningsmekanism

Cervarix är ett adjuvansinnehållande, icke-infektiöst, rekombinant vaccin tillverkat av höggradigt renade viruslika partiklar (VLP) från det huvudsakliga L1-kapsidproteinet hos de onkoga HPV-typerna 16 och 18. Eftersom dessa VLP inte innehåller något viralt DNA kan de inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. Djurstudier har visat att effekten av L1 VLP-vacciner till stor del medieras av det humoral immunsvaret.

HPV 16 och 18 uppskattas orsaka ungefär 70 % av fallen av cervixcancer, 90 % av fallen av analcancer, 70 % av fallen av HPV-relaterad höggradig intraepitelial neoplas i vulva och vagina och 78 % av fallen av HPV-relaterad höggradig anal intraepitelial neoplas (AIN 2/3). Andra onkoga HPV-typer kan också orsaka anogenital cancer (cirka 30 %). HPV 45, 31 och 33 är de tre vanligaste icke-vaccin HPV-typerna som identifierats vid skivepitelcancer (12,1 %) och adenokarcinom (8,5 %).

Uttrycket ”premaligna genitala cellförändringar” i avsnitt 4.1 avser höggradig cervikal intraepitelial neoplas (CIN 2/3), höggradig intraepitelial neoplas i vulva (VIN 2/3), höggradig vaginal intraepitelial neoplas (VaIN 2/3) och höggradig anal intraepitelial neoplas (AIN 2/3).

#### Kliniska prövningar

##### Klinisk effekt hos kvinnor i åldern 15-25 år

Effekten av Cervarix har utvärderats i två kontrollerade, dubbelblindade, randomiserade kliniska fas II- och III-prövningar, som inkluderade totalt 19 778 kvinnor i åldern 15-25 år.

I fas II-studien (studie 001/007) inkluderades enbart kvinnor som:

- Testade negativt för de onkoga HPV-DNA-typerna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68
- Var seronegativa för HPV 16 och HPV 18 och
- Hade normal cytologi

Primär endpoint var infektion med HPV 16 och/eller HPV 18. Tolv månaders persisterande infektion utvärderades som en ytterligare endpoint.

I fas III-studien (studie 008) inkluderades kvinnor utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion, dvs. oavsett cytologi, HPV-serologiskt status och DNA-status. Primär endpoint var CIN 2+ orsakad av HPV 16 och/eller HPV 18. Cervikal intraepitelial neoplas (CIN) grad 2 och 3 samt cervikal adenokarcinom in situ (AIS) användes i de kliniska prövningarna som surrogatmarkörer för cervixcancer. Sekundära endpoint inkluderade 6- och 12 månaders persisterande infektion.

Persisterande infektion, som kvarstår i minst 6 månader, har även visat sig vara en relevant surrogatmarkör för cervixcancer hos kvinnor i åldern 15-25 år.

##### Profylaktisk effekt mot HPV 16/18-infektion hos en population som är naiv för onkoga HPV-typer

Kvinnor (N=1 113) vaccinerades i studie 001 och utvärderades för effekt fram till månad 27. En del av kvinnorna (N=776) som vaccinerats i studie 001 följdes i studie 007 i upp till 6,4 år (cirka 77 månader) efter första dosen (medelvärde för uppföljningen var 5,9 år). Fem fall av 12 månaders persisterande HPV 16-/18-infektion (4 HPV 16, 1 HPV 18) fanns i kontrollgruppen och ett fall av HPV 16-infektion fanns i vaccingruppen i studie 001. I studie 007 var effekten av Cervarix på

12 månaders persisterande HPV 16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5, 100). Det fanns sexton fall av persisterande HPV 16-infektion och fem fall av persisterande HPV 18-infektion, alla i kontrollgruppen.

I studie HPV-023 följdes individer från den brasilianska kohorten (N=437) i studie 001/007 i genomsnitt 8,9 år (standardavvikelse 0,4 år) efter den första dosen. Vid studiens slut fanns inga fall av infektion eller histopatologiska lesioner orsakade av HPV 16 eller HPV 18 i vaccingruppen i studie HPV-023. Fyra fall av 6 månaders persisterande infektion och ett fall av 12 månaders persisterande infektion fanns i placebogrupperna. Studien var inte utformad att påvisa skillnad mellan vaccin- och placebogrupperna för dessa endpoint.

#### Profylaktisk effekt mot HPV 16/18 hos kvinnor som är naiva för HPV 16 och/eller HPV 18

I studie HPV-008 utfördes de primära effektanalyserna i According-to-Protocol kohorten (ATP-kohort: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den HPV-typ som analyserades).

Denna kohort inkluderade kvinnor med normal eller lågradig cytologi när de påbörjade studien och exkluderade endast kvinnor med höggradig cytologi (0,5 % av den totala populationen). Räkning av antal fall i ATP-kohorten startade på dag 1 efter den tredje vaccindosen.

Totalt var 74 % av kvinnorna som inkluderades naiva för både HPV 16 och HPV 18 (dvs. DNA-negativa och seronegativa vid studiestart).

Två analyser av studie HPV-008 har utförts: en händelse-utlöst analys genomfördes när minst 36 CIN2+ fall orsakade av HPV 16/18 ackumulerats i ATP-kohorten och en analys genomfördes vid studiens avslutande.

Vaccineffekten avseende primär endpoint CIN 2+ vid studiens slut visas i tabell 1. I en tilläggsanalys utvärderades effekten av Cervarix mot CIN 3+ orsakad av HPV 16/18.

**Tabell 1: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 (ATP-kohort)**

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% Effekt (95 % CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser, var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 eller HPV 18)  
<sup>(2)</sup> inklusive 4 fall av CIN 2+ och 2 fall av CIN 3+ för vilka en annan onkogen HPV-typ identifierades i lesionen samtidigt med HPV 16 eller HPV 18. Dessa fall har exkluderats i analysen för HPV-typsbedömning (se under tabellen).  
<sup>(3)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 40 månader efter dos 3

Vid den händelseutlösta analysen var effekten 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) mot CIN 2+ och 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1) mot CIN 3+. En statistiskt signifikant vaccineffekt påvisades dessutom mot CIN 2+ orsakad av HPV 16 och HPV 18 var för sig.

Ytterligare utredning av fallen med flera HPV-typer inkluderade HPV-typer som detekterats med "Polymerase Chain Reaction" (PCR) i minst ett av de två tidigare cytologiproven, förutom typer som detekterats i lesionen för att särskilja HPV-typen(erna) som mest sannolikt orsakat lesionen (HPV-typsbedömning). Denna post-hoc analys exkluderade fall (i vaccingruppen och i kontrollgruppen) som inte ansågs ha ett orsakssamband med HPV 16 eller HPV 18 infektioner som uppkommit under studien.

Baserat på post-hoc analysen för HPV-typsbedömning fanns det ett fall av CIN 2+ i vaccingruppen



jämfört med 92 fall i kontrollgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8;100) och inga fall av CIN3+ i vaccingruppen jämfört med 22 fall i kontrollgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8; 100) i analysen vid studiens slut.

I den händelseutlösta analysen var vaccineffekten mot CIN 1 orsakad av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5). Vaccineffekten mot CIN 1+ orsakade av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten var 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7). Vid analysen i slutet av studien var den observerade vaccineffekten mot CIN1 orsakad av HPV 16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1; 96,4) i ATP-kohorten.

Vid analysen i slutet av studien utgjorde VIN2+ eller VaIN2+, orsakade av HPV 16 eller HPV 18, två fall i vaccingruppen och 7 fall i kontrollgruppen i ATP-kohorten. Studien hade inte tillräcklig styrka för att påvisa en skillnad mellan vaccinet och kontrollgruppen för dessa endpoint.

Vaccineffekten mot virologiska endpoint (sex och tolv månaders persisterande infektion) orsakade av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten vid studiens slut visas i tabell 2.

**Tabell 2: Vaccineffekt mot virologiska endpoint orsakade av HPV 16/18 (ATP-kohort)**

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N=7338)	Kontroll (N=7305)	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
<b>6 månaders persisterande infektion</b>	35/7182	588/7137	94,3 % (92,0;96,1)
<b>12 månaders persisterande infektion</b>	26/7082	354/7038	92,9 % (89,4;95,4)
N = antal patienter inkluderade i varje grupp n = antal fall <sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser, var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 eller HPV 18) <sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 40 månader efter dos 3			

Effektresultaten vid den händelseutlösta analysen var 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) mot 6-månaders persisterande infektion och 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) mot 12-månaders persisterande infektion.

#### Effekt mot HPV 16/18 hos kvinnor med bevisad HPV 16- eller HPV 18-infektion vid studiestart.

Det finns inga bevis för skydd mot sjukdom orsakad av de HPV-typer för vilka studiepatienterna var HPV DNA-positiva när de påbörjade studien. Individer som redan var infekterade (HPV DNA-positiva) med en av de vaccinrelaterade HPV-typerna före vaccination var emellertid skyddade från klinisk sjukdom orsakad av den andra HPV-typen i vaccinet.

#### Effekt mot HPV typ 16 och 18 hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom.

Den totala vaccinerade kohorten (TVC) inkluderade alla individer som fick minst en dos av vaccinet, oavsett deras HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderade kvinnor med eller utan pågående och/eller tidigare HPV-infektion. Räkning av antal fall i TVC-kohorten startade på dag 1 efter den första dosen.

Den beräknade effekten är lägre i TVC-kohorten eftersom denna kohort inkluderar kvinnor med pågående infektioner/lesioner som inte förväntas påverkas av Cervarix.

TVC motsvarar huvudsakligen den allmänna kvinnliga befolkningen i åldrarna 15-25 år.

Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 som observerats i TVC vid studiens slut visas i tabell 3.

**Tabell 3: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 (TVC)**

HPV 16/18 endpoint	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N =8694)	Kontroll (N =8708)	% Effekt (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 = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
(<sup>1</sup>) TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderar kvinnor med tidigare infektioner/lesioner.  
(<sup>2</sup>) Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1

Vaccineffekt mot virologiska endpoint (sex och tolv månaders persisterande infektion) orsakade av HPV 16/18 som observerats i TVC vid studiens slut visas i tabell 4.

**Tabell 4: Vaccineffekt mot virologiska endpoint orsakade av HPV 16/18 (TVC)**

HPV 16/18 endpoint	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
6 månaders persisterande infektion	504/8863	1227/8870	60,9 % (56,6;64,8)
12 månaders persisterande infektion	335/8648	767/8671	57,5 % (51,7;62,8)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
(<sup>1</sup>)TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.  
(<sup>2</sup>) Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1

#### Vaccinets övergripande påverkan på cervikal HPV-sjukdomsbörda

I studie HPV-008 jämfördes incidensen av höggradiga cervikala lesioner mellan placebo- och vaccingrupp oberoende av HPV DNA-typ i lesionen. Vaccineffekten mot höggradiga cervikala lesioner påvisades i TVC-kohorten och den TVC-naiva kohorten vid studiens slut (tabell 5). Den TVC-naiva kohorten är en undergrupp av TVC-kohorten som inkluderar kvinnor med normal cytologi och som var HPV DNA negativa för 14 onkogen HPV typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.

**Tabell 5: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner oavsett HPV DNA-typ i lesionen**

	Analys vid studiens slut <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontroll		% Effekt (95 % CI)
	N	Fall	N	Fall	
<b>CIN 2+</b>					
TVC-naiv <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2;42,6)
<b>CIN 3+</b>					
TVC-naiv <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8;58,7)
N = antal patienter inkluderade i varje grupp					
<sup>(1)</sup> TVC-naiv: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) som hade normal cytologi, var HPV DNA-negativa för 14 onkoga HPV-typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.					
<sup>(2)</sup> TVC: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.					
<sup>(3)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1					

I analysen vid studiens slut reducerade Cervarix de definitiva cervikala behandlingsåtgärderna (inkluderar loop electrosurgical excision procedure [LEEP], kallknivskonisering, och laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8;79,3) i den TVC-naiva kohorten och med 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) i TVC-kohorten.

#### Korsskyddseffekt

Korsskyddseffekten av Cervarix avseende histopatologiska och virologiska endpoint (pågående infektion) har utvärderats i studie HPV-008 för 12 onkoga HPV-typer som inte ingår i vaccinet. Studien hade inte tillräcklig styrka för att påvisa effekt mot sjukdom orsakad av enskilda HPV-typer. Analys av primär endpoint påverkades av störfaktorer (confounders) som samtidigt pågående multipla infektioner i CIN 2+ lesionerna. Till skillnad från histopatologiska endpoint påverkas virologiska endpoint i lägre utsträckning av störfaktorer som multipla infektioner.

För HPV 31, 33 och 45 har man genomgående visat ett korsskydd avseende 6 månaders persisterande infektion och CIN 2+ i samtliga studiekohorter.

Vaccineffekten vid studiens slut mot 6 månaders persisterande infektion samt CIN 2+ orsakade av enskilda onkoga HPV-typer som inte ingår i vaccinet visas i tabell 6 (ATP-kohort).

**Tabell 6: Vaccineffekt mot onkogena HPV-typer som inte ingår i vaccinet**

HPV-typ	ATP <sup>(1)</sup>					
	6 månaders persisterande infektion			CIN 2+		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	N	N		n	N	
<b>HPV 16-relaterade typer (A9-species)</b>						
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)
<b>HPV 18-relaterade typer (A7-species)</b>						
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)
<b>Övriga typer</b>						
HPV 51	349	416	16,6 % (3,6;27,9)	21	46	54,4 % (22,0;74,2)
HPV 56	226	215	-5,3 % (<0;13,1)	7	13	46,1 % (<0;81,8)
HPV 66	211	215	2,3 % (<0;19,6)	7	16	56,4 % (<0;84,8)
n= antal fall						
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa vid månad 0 och månad 6 för den relevanta HPV-typen.						
Gränserna för konfidensintervallet avseende vaccinets effekt beräknades. Effekten anses inte statistiskt signifikant när värdet noll ingår i intervallet, dvs. när den nedre gränsen för konfidensintervallet är <0.						
Effekten mot CIN 3 visades endast för HPV 31 och det fanns inget bevis för skydd mot AIS för någon av HPV-typerna.						

#### Klinisk effekt hos kvinnor 26 år och äldre

Effekten av Cervarix har utvärderats i en dubbelblind, randomiserad klinisk fas III-prövning (HPV-015), som inkluderade totalt 5 778 kvinnor 26-72 år (medianålder: 37,0 år). Studien genomfördes i Nordamerika, Latinamerika, Asien-Stillhavsområdet och Europa. Final analys utfördes vid studiens slut, 7 år efter den första vaccinationen.

Primär endpoint var en kombination av en virologisk och en histopatologisk endpoint: HPV 16/18-relaterad 6 månaders persisterande infektion och/eller CIN1+. De primära effektanalyserna utfördes på ATP-kohorten avseende effekt och TVC, vilken inkluderade en undergrupp med upp till 15 % kvinnor som tidigare haft en HPV-associerad infektion eller sjukdom (definierad som två eller flera avvikande cellprov i rad, avvikande kolposkopi eller biopsi eller behandling av cervix efter avvikande cellprov eller kolposkopi). Genom att inkludera denna undergrupp blev det möjligt att bedöma den profylaktiska effekten i en population som anses spegla verkligheten eftersom målgruppen för cervixscreening vanligen är vuxna kvinnor.

Vaccineffekten vid studiens slut sammanfattas i nedanstående tabell.

Det finns inget belägg för att prevention av persisterande infektion som varar i minst 6 månader är en relevant surrogatmarkör för prevention av cervixcancer hos kvinnor i åldern 26 år och äldre.

**Tabell 7 – Vaccineffekt vid studiens slut i studie HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2 % CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2 % CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI och/eller CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASCUS+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI hos patienter som var seropositiva endast vid baslinjen	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Korsskyddseffekt</b>						
HPV 31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
HPV 45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV 31 ASCUS+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV 45 ASCUS+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal patienter i varje grupp n= antal patienter som rapporterat minst ett fall i varje grupp 6M PI = 6 månaders persisterande infektion CI = konfidensintervall ASCUS= atypiska celler av okänd betydelse (avvikande cytologi) <sup>(1)</sup> 3 vaccindoser, DNA-negativ och seronegativ vid månad 0 (om inte specificerad) och DNA-negativ vid månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 och/eller HPV 18). <sup>(2)</sup> minst en vaccindos oavsett HPV DNA- och serostatus (om inte specificerad) vid månad 0. Inkluderar 15 % patienter med tidigare HPV-sjukdom/infektion.						

Effekt mot  $\geq$ ASCUS (avvikande cytologi) associerad med onkogen icke-vaccintyper var 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt mot CIN1+ oavsett HPV-typ påvisad i lesionen var 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Det fanns inga bevis för skydd mot sjukdom orsakad av HPV hos patienter i åldern 25 år och äldre som var DNA-positiva och/eller hade avvikande cytologi vid studiens början.

### Immunogenicitet

#### Immunsvaret mot Cervarix efter den primära vaccinationsserien

Ingen miniminivå av antikroppar förknippad med skydd mot CIN av grad 2 eller 3 eller mot persisterande infektion med vaccin HPV-typer har identifierats för HPV-vacciner.

Antikroppssvaret mot HPV 16 och HPV 18 mättes genom att använda en typspecifik direkt ELISA (version 2, MedImmune metodologi, modifierad av GSK), som visats korrelera med den pseudovirion-

baserade neutralisationsanalysen (PBNA).

Immunsvaret av tre doser Cervarix utvärderades hos 5 465 kvinnliga individer 9-55 år och över 800 manliga individer i åldern 10-18 år.

I kliniska prövningar hade mer än 99,9 % av de från början HPV 16- och 18-seronegativa studiepatienterna konverterat en månad efter tredje dosen. De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT, Geometric Mean Titres) var högt över vad som observerats hos kvinnor som tidigare genomgått naturlig infektion, men vars HPV-infektion läkt ut. Initialt seropositiva och seronegativa personer uppnådde likvärdiga nivåer efter vaccination.

#### Varaktighet av immunsvår mot Cervarix

I studie 001/007 som inkluderade kvinnor 15-25 år vid tiden för vaccination studerades immunsvaret mot HPV 16 och HPV 18 i upp till 76 månader efter första vaccinationen. I studie 023 (en subgrupp från studie 001/007) studerades detta immunsvår vidare i upp till 113 månader. 92 försökspersoner i vaccingruppen hade immunogenicitetsdata vid [M107-M113] intervallet efter den första vaccindosen med en median uppföljningstid på 8,9 år. Av dessa personer var 100 % (95 % CI: 96,1;100) fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet.

De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT) för både HPV 16 och HPV 18 var som högst månad 7, minskade sedan och nådde en platå från månad 18 upp till [M107-M113] intervallet med ELISA GMT värden både HPV 16 och HPV 18 som fortfarande minst 10 gånger högre än de ELISA GMT värden som observerats hos kvinnor som läkt ut en tidigare HPV-infektion. .

Immunogeniciteten upp till 48 månader var likvärdig i studierna 008 och 001. En likvärdig kinetisk profil sågs för de neutraliserande antikropparna.

I en annan klinisk prövning (studie 014) som utfördes på kvinnor i åldern 15-55 år serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7). GMT var emellertid lägre hos kvinnor över 25 år. 470 patienter (142 i åldern 15-25 år, 172 i åldern 26-45 år och 156 i åldern 46-55 år) som slutförde studie HPV-014 och erhö11 3-dosscemat följdes i upp till 10 år i förlängningsstudien HPV-060. Tio år efter administrering av den första dosen var 100 % av patienterna i åldersgruppen 15-25 år, 99,2 % i åldersgruppen 26-45 år och 96,3 % i åldersgruppen 46-55 år fortfarande seropositiva för HPV 16, och 99,2 %, 93,7 % respektive 83,8 % för HPV 18. I samtliga åldersgrupper var GMT fortfarande minst 5- till 32- faldigt högre, för HPV 16, och 3- till 14-faldigt högre, för HPV 18, än de som framkallats hos kvinnor som läkt ut en naturlig infektion för båda antigenerna.

#### Belägg för anamnestiskt svar (immunologiskt minne)

I studie 024 (en subgrupp från studie 001/007) gavs en påfyllnadsdos av Cervarix till 65 patienter med ett genomsnittligt intervall på 6,8 år efter administreringen av den första vaccindosen. Ett anamnestiskt immunsvår mot HPV 16 och HPV 8 (mätt med ELISA) observerades en vecka och en månad efter påfyllnadsdosen. GMT-värden en månad efter påfyllnadsdosen var högre än de som uppmättes en månad efter den primära vaccinationsserien på 3 doser.

#### Extrapolering (bridging) av effektdata av Cervarix från unga vuxna kvinnor till ungdomar

Enligt en poolad analys (HPV-029, -30 & -48) serokonverterade 99,7 % och 100 % av 9-åriga flickor för HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7) och de hade minst 1,4 respektive 2,4 gånger högre GMT-värden som kvinnor i åldrarna 10-14 år respektive 15-25 år.

I två kliniska prövningar (HPV-012 & -013) som genomfördes på flickor 10-14 år serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7), och de hade minst dubbelt så höga GMT-värden som kvinnor 15-25 år.

I kliniska prövningar (HPV-070 och HPV-048) som genomfördes på flickor 9-14 år som vaccinerades

enligt ett 2-doschema (0, 6 månader eller 0, 12 månader) och unga kvinnor 15-25 år som fick Cervarix enligt 0, 1, 6 månaders standardschema serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 en månad efter den andra dosen. Hos flickor 9-14 år var immunsvaret efter 2 doser ”non-inferior” jämfört med svaret efter 3 doser hos kvinnor 15-25 år.

Baserat på dessa immunogenicitetsdata kan man dra slutsatsen att Cervarix har effekt från 9 till 14 års ålder.

#### Varaktighet av immunsvår hos kvinnor 26 år och äldre

I fas III-studien (HPV-015) hos kvinnor 26 år och äldre serokonverterade alla patienter en månad efter den tredje dosen. Vid 84 månader, dvs. 78 månader efter avslutad vaccinationsserie, var 99,3 % respektive 95,9 % av de från början seronegativa kvinnorna fortfarande seropositiva för anti-HPV 16- respektive anti-HPV 18-antikroppar. Samtliga initialt seropositiva kvinnor var fortsatt seropositiva för anti-HPV 16- och anti-HPV 18-antikroppar. Antikropps nivåerna var som högst månad 7, minskade sedan gradvis till månad 18 och stabiliserades därefter och nådde en plåtå till månad 84.

#### Immunogenicitet hos pojkar och män i åldern 10-18 år

Immunogeniciteten hos pojkar och män utvärderades i 2 kliniska prövningar, HPV-011 (N=173) och HPV-040 (N=556). Data visar jämförbar immunogenicitet hos manliga och kvinnliga individer. I studie HPV-011 serokonverterade alla individer till både HPV16 och 18 och GMT-nivåerna var ”non-inferior” jämfört med hos kvinnor i åldern 15-25 år i studie HPV-012.

#### Extrapolering (bridging) av klinisk effekt på anala cellförändringar och analcancer

Ingen effektstudie på anala premaligna cellförändringar har utförts med Cervarix. Studier utförda på flickor i åldern 9-14 år (studie HPV-071) och på kvinnor i åldern 18-45 år (studie HPV-010) har genomgående visat ett högre immunsvår med Cervarix än med jämförelsepreparatet, för vilket effektdata har påvisat skydd mot anala premaligna cellförändringar.

#### Immunogenicitet hos hiv-infekterade kvinnor

I studie HPV-020 som genomfördes i Sydafrika fick 22 icke hiv-infekterade och 42 hiv-infekterade individer (WHO klinisk fas 1; ATP-kohort för immunogenicitet) Cervarix. Samtliga försökspersoner var seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet en månad efter den tredje dosen (månad 7) och var fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 upp till månad 12. GMT-värdena verkade vara lägre i den hiv-infekterade gruppen (ej överlappande 95 % konfidensintervall). Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd. Funktionella antikroppar fastställdes inte. Information saknas angående skydd mot persisterande infektion eller prekancerösa lesioner hos hiv-infekterade kvinnor.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet, lokal tolerans, fertilitet, embryo-fetal och postnatal toxicitet (till och med slutet av amningsperioden) visade inte några särskilda risker för människa.

Serologiska data tyder på att anti-HPV 16- och anti-HPV 18-antikroppar överförs via mjölken under amningsperioden hos råttor. Det är emellertid okänt om vaccininducerade antikroppar utsöndras i human bröstmjölk.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid (NaCl)  
Natriumdivätefosfatdihydrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )  
Vatten för injektionsvätskor

Adjuvans, se avsnitt 2.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år

Cervarix ska administreras så snart som möjligt efter att vaccinet tagits ut ur kylskåp.

Stabilitet har påvisats vid förvaring utanför kylskåp upp till 3 dagar vid temperaturer mellan 8-25 °C eller upp till 1 dag vid temperaturer mellan 25-37 °C. Vaccinet ska kasseras om det inte har använts inom denna period.

Vaccinet bör användas omedelbart efter öppnande. Om det inte används omedelbart ska det förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C) och användas inom 6 timmar. I annat fall måste vaccinet kasseras.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För information om förvaring efter öppnande, se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1 ml suspension i injektionsflaska (typ I glas) för 2 doser med propp (butylgummi).

Förpackningar med 1, 10 eller 100 stycken injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering**

Vid förvaring av injektionsflaskan kan en vit bottensats och en klar, färglös vätska bildas. Detta är dock inte ett tecken på att vaccinets kvalitet påverkats.

Före administrering ska innehållet i injektionsflaskan inspekteras visuellt, både före och efter det att vaccinet har omskakats, med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Kassera vaccinet ifall något av ovanstående observeras.

Omskakas väl före användning.

När en flerdosinjektionsflaska används ska varje dos på 0,5 ml dras upp med en steril nål och spruta. Försiktighet ska iakttagas för att undvika kontamination av innehållet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 september 2007  
Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cervarix, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomvirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvans AS04 innehållande:

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

<sup>3</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> (totalt)
---	---

<sup>4</sup>L1-protein i form av icke smittsamma viruslika partiklar framställda med rekombinant DNA-teknik i ett expressionssystem bestående av baculovirus med Hi-5 Rix4446-celler från *Trichoplusia ni*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Mjölkaktig, vit suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cervarix är ett vaccin för användning från 9 års ålder för prevention av premaligna anogenitala cellförändringar (cervix, vulva, vagina och anus) och cervix- och analcancer orsakade av vissa onkogena typer av humant papillomvirus (HPV). Se avsnitt 4.4 och 5.1 för viktig information avseende data som stöd för denna indikation.

Cervarix bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Val av vaccinationsschema beror på patientens ålder.

Ålder vid tidpunkten för den första injektionen	Dos och schema
9 till och med 14 år*	Två doser à 0,5 ml. Den andra dosen ska ges mellan 5 och 13 månader efter den första dosen.
15 år och äldre	Tre doser à 0,5 ml vid 0, 1, 6 månader**

\*Om den andra vaccindosen ges inom 5 månader efter den första dosen bör en tredje vaccindos alltid ges.

\*\*Om flexibilitet i vaccinationsschemat är nödvändig, kan den andra dosen ges mellan 1 månad och 2,5 månader efter den första dosen och den tredje dosen mellan 5 och 12 månader efter den första dosen.

Behovet av en boosterdos är inte fastställt (se avsnitt 5.1).

Om en patient ges Cervarix som första dos rekommenderas att man fortsätter hela vaccinationsserien med Cervarix (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrik population (barn < 9 års ålder)*

Cervarix rekommenderas inte till barn under 9 års ålder på grund av begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata för denna åldersgrupp.

#### Administreringsätt

Cervarix ges som intramuskulär injektion i deltoideusregionen (se också avsnitt 4.4 och 4.5).

Cervarix ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data på subkutan administrering av Cervarix (se avsnitt 4.4).

Om Cervarix ska ges samtidigt som ett annat injicerbart vaccin, ska alltid olika injektionsställen användas (se avsnitt 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Liksom med alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symptom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Administrering av Cervarix ska senareläggas vid akut sjukdom med hög feber. Lindrig infektion, såsom en förkylning, utgör däremot ingen kontraindikation för immunisering.

Vaccinet ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data på subkutan administrering av Cervarix.

Som med andra vacciner som administreras intramuskulärt bör Cervarix ges med försiktighet till individer med trombocytopeni eller koagulationssjukdom, eftersom blödning kan uppstå hos dessa patienter efter intramuskulär administrering.

Som med alla vacciner uppnås eventuellt inte ett skyddande immunsvär hos alla vaccinerade.

Cervarix skyddar enbart mot sjukdomar som orsakas av HPV 16 och 18 samt i viss utsträckning mot sjukdomar orsakade av vissa andra onkogen-relaterade HPV-typer (se avsnitt 5.1). Lämpliga förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även användas i fortsättningen.

Vaccinet är endast avsett för profylaktisk användning och har ingen effekt på aktiva HPV-infektioner eller etablerad klinisk sjukdom. Vaccinet har inte visats ha terapeutisk effekt. Vaccinet är därför inte avsett för behandling av cervixcancer eller cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Det är heller inte avsett att förhindra utvecklingen av andra etablerade HPV-relaterade lesioner eller pågående HPV-infektioner av vaccin eller ickevaccin-typ (se avsnitt 5.1 "Effekt hos kvinnor med konstaterad HPV 16 eller HPV 18-infektion vid studiestart").

Vaccination ersätter inte rutinmässig cervixscreening. Eftersom inget vaccin är 100 % effektivt och Cervarix ej ger skydd mot alla HPV-typer, ej heller mot pågående HPV-infektioner, förblir rutinmässig cervixscreening mycket viktig och bör följa lokala rekommendationer.

Skyddets varaktighet är inte fullständigt fastställt. Tidpunkten för och behov av boosterdos(er) har inte fastställts.

Med undantag för asymtomatiska humant immunbristvirus (hiv) infekterade individer för vilka begränsade immunogenicitetsdata finns tillgängliga (se avsnitt 5.1) saknas data från användning av Cervarix på personer med nedsatt immunförsvar såsom patienter som behandlas med immunsuppressiva medel. I likhet med andra vacciner uppnås eventuellt inte ett adekvat immunsvär hos dessa individer.

Säkerhets-, immunogenicitets- och effektdata avseende utbytbarhet mellan Cervarix och andra HPV-vacciner saknas.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I alla kliniska prövningar uteslöts personer som fått immunglobulin eller blodprodukter inom 3 månader före första vaccindosen.

##### Användning tillsammans med andra vacciner

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) utan någon klinisk relevant påverkan på ingående komponenters antikroppssvar. Vid sekventiell administrering av ett kombinerat dTpa-IPV-vaccin följt av Cervarix som gavs en månad senare sågs dock en tendens till lägre anti-HPV 16 och anti-HPV 18 GMT-värden jämfört med enbart Cervarix. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat hepatit A-(inaktiverat) och hepatit B-(rDNA) (Twinrix) vaccin eller ett hepatit-B-(rDNA) vaccin (Engerix-B).

Samtidig administrering av Cervarix och Twinrix (HAB vaccin) visade inte någon kliniskt relevant påverkan på antikroppsvaret mot HPV- och hepatit A antigen. GMT för anti-HBs var signifikant lägre vid samtidig administrering, men den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd eftersom seroprotektionsfrekvensen inte påverkades. Andelen individer som uppnådde anti-HBs  $\geq 10$  mIE/ml var 98,3 % vid samtidig vaccination och 100 % för enbart Twinrix. Liknande resultat sågs när Cervarix gavs samtidigt med Engerix-B då 97,9 % av individerna uppnådde anti-HBs  $\geq 10$  mIE/ml jämfört med 100 % för enbart Engerix-B.

Vid samtidig administrering av Cervarix och andra injicerbara vacciner bör alltid vaccinerna ges på olika injektionsställen.

##### Användning tillsammans med hormonella antikonnptionsmedel

I kliniska studier använde cirka 60 % av kvinnorna som fick Cervarix hormonella antikonceptionsmedel. Det finns inga tecken på att användning av hormonella antikonceptionsmedel påverkar effekten av Cervarix.

#### Användning tillsammans med immunsuppressiva läkemedel för systemiskt bruk

Se avsnitt 4.4.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Specifika studier med vaccinet på gravida kvinnor har inte utförts. Data från gravida kvinnor som samlats in från graviditetsregister, epidemiologiska studier och oavsiktlig exponering under kliniska prövningar är otillräckliga för att dra slutsatsen huruvida vaccination med Cervarix påverkar risken för ogynnsamt graviditetsutfall inklusive spontan abort.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet rapporterades dock totalt 10 476 graviditeter, av vilka 5 387 var hos kvinnor som hade fått Cervarix. Totalt sett var andelen graviditeter med särskilda utfall (t ex friska spädbarn, icke normala spädbarn inkluderande medfödda missbildningar, för tidigt födda och spontana aborter) jämförbar mellan behandlingsgrupperna.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet, graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av Cervarix under graviditet. Kvinnor som är gravida eller försöker bli gravida, rekommenderas att skjuta upp eller avbryta vaccinationen tills graviditeten avslutats.

#### Amning

Effekten på det ammande barnet efter administrering av Cervarix på modern har inte utvärderats i kliniska studier.

Cervarix bör endast användas under amning när de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna.

#### Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Emellertid kan vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

I kliniska studier på flickor och kvinnor i åldern 10-72 år (av vilka 79,2 % var i åldern 10-25 år vid tiden för inträde i studien) administrerades Cervarix till 16 142 individer, medan 13 811 individer fick kontrollläkemedlet. Dessa individer följdes vad gäller allvarliga oönskade händelser under hela studieperioden. En fördefinierad undergrupp av individer (Cervarix = 8 130 jämfört med kontroll = 5 786) följdes vad gäller oönskade händelser i 30 dagar efter varje injektion. I två kliniska studier som inkluderade pojkar och män i åldern 10-18 år fick 2 617 individer Cervarix, vilka följdes upp genom

aktiv säkerhetsövervakning.

Den vanligaste biverkan efter administrering var smärta på injektionsstället, vilket uppträdde efter 78 % av alla doser. Majoriteten av dessa reaktioner var milda till måttliga och kortvariga.

### Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som möjligen kan vara relaterade till vaccination har indelats med avseende på frekvens.

Frekvenserna är:

Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )

Vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<b>Kliniska prövningar</b>		
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Övre luftvägsinfektion
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinala symtom inklusive illamående, kräkning, diarré och buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda/pruritus, utslag, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner vid injektionsstället inklusive smärta, rodnad, svullnad, trötthet
	Vanliga	Feber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
	Mindre vanliga	Andra reaktioner vid injektionsstället såsom skleros, lokal parestesi
<b>Erfarenheter efter lansering</b>		
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Allergiska reaktioner (inkluderande anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner), angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens*	Synkope och vasovagala reaktioner på injektionen, ibland åtföljt av rörelser av tonisk-klonisk typ (se avsnitt 4.4)

\* Eftersom dessa händelser spontanrapporterats går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen

I kliniska prövningar har en liknande säkerhetsprofil har setts hos försökspersoner med genomgången eller pågående HPV-infektion som hos försökspersoner som är onkologt HPV-DNA-negativa eller seronegativa för HPV 16- eller HPV 18-antikroppar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, Papillomvirusvacciner, ATC-kod: J07BM02

#### Verkningsmekanism

Cervarix är ett adjuvansinnehållande, icke-infektiöst, rekombinant vaccin tillverkat av höggradigt renade viruslika partiklar (VLP) från det huvudsakliga L1-kapsidproteinets hos de onkogen HPV-typerna 16 och 18. Eftersom dessa VLP inte innehåller något viralt DNA kan de inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. Djurstudier har visat att effekten av L1 VLP-vacciner till stor del medieras av det humoral immunsvaret.

HPV 16 och 18 uppskattas orsaka ungefär 70 % av fallen av cervixcancer, 90 % av fallen av analcancer, 70 % av fallen av HPV-relaterad höggradig intraepitelial neoplas i vulva och i vagina och 78 % av fallen av HPV-relaterad höggradig anal intraepitelial neoplas (AIN 2/3). Andra onkogen HPV-typer kan också orsaka anogenital cancer (cirka 30 %). HPV 45, 31 och 33 är de tre vanligaste icke-vaccin HPV-typerna som identifierats vid skivepitelcancer (12,1 %) och adenokarcinom (8,5 %).

Uttrycket ”premalignt genitalt cellförändringar” i avsnitt 4.1 avser höggradig cervikal intraepitelial neoplas (CIN 2/3), höggradig intraepitelial neoplas i vulva (VIN 2/3), höggradig vaginal intraepitelial neoplas (VaIN 2/3) och höggradig anal intraepitelial neoplas (AIN 2/3).

#### Kliniska prövningar

##### Klinisk effekt hos kvinnor i åldern 15-25 år

Effekten av Cervarix har utvärderats i två kontrollerade, dubbelblindade, randomiserade kliniska fas II- och III-prövningar, som inkluderade totalt 19 778 kvinnor i åldern 15-25 år.

I fas II-studien (studie 001/007) inkluderades enbart kvinnor som:

- Testade negativt för de onkogen HPV-DNA-typerna 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 och 68
- Var seronegativa för HPV 16 och HPV 18 och
- Hade normal cytologi

Primär endpoint var infektion med HPV 16 och/eller HPV 18. Tolv månaders persisterande infektion utvärderades som en ytterligare endpoint.

I fas III-studien (studie 008) inkluderades kvinnor utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion, dvs. oavsett cytologi, HPV-serologisk status och DNA-status. Primär endpoint var CIN 2+ orsakad av HPV 16 och/eller HPV 18. Cervikal intraepitelial neoplas (CIN) grad 2 och 3 samt cervikal adenokarcinom in situ (AIS) användes i de kliniska prövningarna som surrogatmarkörer för cervixcancer. Sekundära endpoint inkluderade 6- och 12 månaders persisterande infektion.

Persisterande infektion, som kvarstår i minst 6 månader, har även visat sig vara en relevant surrogatmarkör för cervixcancer hos kvinnor i åldern 15-25 år.

##### Profylaktisk effekt mot HPV 16/18-infektion hos en population som är naiv för onkogen HPV-typer

Kvinnor (N=1 113) vaccinerades i studie 001 och utvärderades för effekt fram till månad 27. En del av kvinnorna (N=776) som vaccinerats i studie 001 följdes i studie 007 i upp till 6,4 år (cirka 77 månader) efter första dosen (medelvärde för uppföljningen var 5,9 år). Fem fall av 12 månaders persisterande HPV 16-/18-infektion (4 HPV 16, 1 HPV 18) fanns i kontrollgruppen och ett fall av HPV 16-infektion fanns i vaccingruppen i studie 001. I studie 007 var effekten av Cervarix på

12 månaders persisterande HPV 16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5, 100). Det fanns sexton fall av persisterande HPV 16-infektion och fem fall av persisterande HPV 18-infektion, alla i kontrollgruppen.

I studie HPV-023 följdes individer från den brasilianska kohorten (N=437) i studie 001/007 i genomsnitt 8,9 år (standardavvikelse 0,4 år) efter den första dosen. Vid studiens slut fanns inga fall av infektion eller histopatologiska lesioner orsakade av HPV 16 eller HPV 18 i vaccingruppen i studie HPV-023. Fyra fall av 6 månaders persisterande infektion och ett fall av 12 månaders persisterande infektion fanns i placebogruppen. Studien var inte utformad att påvisa skillnad mellan vaccin- och placebogruppen för dessa endpoint.

#### Profylaktisk effekt mot HPV 16/18 hos kvinnor som är naiva för HPV 16 och/eller HPV 18

I studie HPV-008 utfördes de primära effektanalyserna i According-to-Protocol kohorten (ATP-kohort: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den HPV-typ som analyserades).

Denna kohort inkluderade kvinnor med normal eller låggradig cytologi när de påbörjade studien och exkluderade endast kvinnor med höggradig cytologi (0,5 % av den totala populationen). Räkning av antal fall i ATP-kohorten startade på dag 1 efter den tredje vaccindosen.

Totalt var 74 % av kvinnorna som inkluderades naiva för både HPV 16 och HPV 18 (dvs. DNA-negativa och seronegativa vid studiestart).

Två analyser av studie HPV-008 har utförts: en händelse-utlöst analys genomfördes när minst 36 CIN2+ fall orsakade av HPV 16/18 ackumulerats i ATP-kohorten och en analys genomfördes vid studiens avslutande.

Vaccineffekten avseende primär endpoint CIN 2+ at the end of study visas i tabell 1. I en tilläggsanalys utvärderades effekten av Cervarix mot CIN 3+ orsakad av HPV 16/18.

**Tabell 1: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 (ATP-kohort)**

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% Effekt (95 % CI)
	n <sup>(2)</sup>	N	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser, var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 eller HPV 18)  
<sup>(2)</sup> inklusive 4 fall av CIN 2+ och 2 fall av CIN 3+ för vilka en annan onkogen HPV-typ identifierades i lesionen samtidigt med HPV 16 eller HPV 18. Dessa fall har exkluderats i analysen för HPV-typsbedömning (se under tabellen).  
<sup>(3)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 40 månader efter do 3

Vid den händelseutlösta analysen var effekten 92,9 % (96,1 % CI: 79,9;98,3) mot CIN 2+ och 80 % (96,1 % CI: 0,3;98,1) mot CIN 3+. En statistiskt signifikant vaccineffekt påvisades dessutom mot CIN 2+ orsakad av HPV 16 och HPV 18 var för sig.

Ytterligare utredning av fallen med flera HPV-typer inkluderade HPV-typer som detekterats med "Polymerase Chain Reaction" (PCR) i minst ett av de två tidigare cytologiproven, förutom typer som detekterats i lesionen för att särskilja HPV-typen(erna) som mest sannolikt orsakat lesionen (HPV-typsbedömning). Denna post-hoc analys exkluderade fall (i vaccingruppen och i kontrollgruppen) som inte ansågs ha ett orsakssamband med HPV 16 eller HPV 18 infektioner som uppkommit under studien.



Baserat på post-hoc analysen för HPV-typsbedömning fanns det ett fall av CIN 2+ i vaccingruppen jämfört med 92 fall i kontrollgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8;100) och inga fall av CIN 3+ i vaccingruppen jämfört med 22 fall i kontrollgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8; 100) i analysen vid studiens slut.

I den händelseutlösta analysen var vaccineffekten mot CIN 1 orsakad av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten 94,1 % (96,1 % CI: 83,4; 98,5). Vaccineffekten mot CIN 1+ orsakade av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten var 91,7 % (96,1 % CI: 82,4; 96,7). Vid analysen i slutet av studien var den observerade vaccineffekten mot CIN1 orsakad av HPV 16/18 92,8 % (95 % CI: 87,1; 96,4) i ATP-kohorten.

Vid analysen i slutet av studien utgjorde VIN2+ eller VaIN2+, orsakade av HPV 16 eller HPV 18, två fall i vaccingruppen och 7 fall i kontrollgruppen i ATP-kohorten. Studien hade inte tillräcklig styrka för att påvisa en skillnad mellan vaccinet och kontrollgruppen för dessa endpoint.

Vaccineffekten mot virologiska endpoint (sex och tolv månaders persisterande infektion) orsakade av HPV 16/18 som observerades i ATP-kohorten vid studiens slut visas i tabell 2.

**Tabell 2: Vaccineffekt mot virologiska endpoint orsakade av HPV 16/18 (ATP-kohort)**

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N=7338)	Kontroll (N=7305)	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
<b>6 månaders persisterande infektion</b>	35/7182	588/7137	94,3 % (92,0;96,1)
<b>12 månaders persisterande infektion</b>	26/7082	354/7038	92,9 % (89,4;95,4)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser, var DNA-negativa och seronegativa vid månad 0 och DNA-negativa månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 eller HPV 18)  
<sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 40 månader efter dos 3

Effektresultaten vid den händelseutlösta analysen var 94,3 % (96,1 % CI: 91,5;96,3) mot 6-månaders persisterande infektion och 91,4 % (96,1 % CI: 89,4;95,4) mot 12-månaders persisterande infektion.

Effekt mot HPV 16/18 hos kvinnor med bevisad HPV 16- eller HPV 18-infektion vid studiestart.

Det finns inga bevis för skydd mot sjukdom orsakad av de HPV-typer för vilka studiepatienterna var HPV DNA-positiva när de påbörjade studien. Individer som redan var infekterade (HPV DNA-positiva) med en av de vaccinrelaterade HPV-typerna före vaccination var emellertid skyddade från klinisk sjukdom orsakad av den andra HPV-typen i vaccinet.

Effekt mot HPV typ 16 och 18 hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom.

Den totala vaccinerade kohorten (TVC) inkluderade alla individer som fick minst en dos av vaccinet, oavsett deras HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderade kvinnor med eller utan pågående och/eller tidigare HPV-infektion. Räkning av antal fall i TVC-kohorten startade på dag 1 efter den första dosen.

Den beräknade effekten är lägre i TVC-kohorten eftersom denna kohort inkluderar kvinnor med pågående infektioner/lesioner som inte förväntas påverkas av Cervarix.

TVC motsvarar huvudsakligen den allmänna kvinnliga befolkningen i åldrarna 15-25 år.

Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 som observerats i TVC vid studiens slut visas i tabell 3.

**Tabell 3: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner orsakade av HPV 16/18 (TVC)**

HPV 16/18 endpoint	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N =8694)	Kontroll (N =8708)	% Effekt (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 = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup> TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderar kvinnor med tidigare infektioner/lesioner.  
<sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1

Vaccineffekt mot virologiska endpoint (sex och tolv månaders persisterande infektion) orsakade av HPV 16/18 som observerats i TVC vid studiens slut visas i tabell 4.

**Tabell 4: Vaccineffekt mot virologiska endpoint orsakade av HPV 16/18 (TVC)**

HPV 16/18 endpoint	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analys vid studiens slut <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
6 månaders persisterande infektion	504/8863	1227/8870	60,9 % (56,6;64,8)
12 månaders persisterande infektion	335/8648	767/8671	57,5 % (51,7;62,8)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp  
n = antal fall  
<sup>(1)</sup>TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.  
<sup>(2)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1

#### Vaccinets övergripande påverkan på cervikal HPV-sjukdomsbörda

I studie HPV-008 jämfördes incidensen av höggradiga cervikala lesioner mellan placebo- och vaccingrupp oberoende av HPV DNA-typ i lesionen. Vaccineffekten mot höggradiga cervikala lesioner påvisades i TVC-kohorten och den TVC-naiva kohorten vid studiens slut (tabell 5). Den TVC-naiva kohorten är en undergrupp av TVC-kohorten som inkluderar kvinnor med normal cytologi och som var HPV DNA negativa för 14 onkogen HPV typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.

**Tabell 5: Vaccineffekt mot höggradiga cervikala lesioner oavsett HPV DNA-typ i lesionen**

	Analys vid studiens slut <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontroll		% Effekt (95 % CI)
	N	Fall	N	Fall	
<b>CIN 2+</b>					
TVC-naiv <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2;42,6)
<b>CIN 3+</b>					
TVC-naiv <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8;58,7)
N = antal patienter inkluderade i varje grupp					
<sup>(1)</sup> TVC-naiv: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) som hade normal cytologi, var HPV DNA-negativa för 14 onkoga HPV-typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.					
<sup>(2)</sup> TVC: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.					
<sup>(3)</sup> Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1					

I analysen vid studiens slut reducerade Cervarix de definitiva cervikala behandlingsåtgärderna (inkluderar loop electrosurgical excision procedure [LEEP], kallknivskonisering, och laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8;79,3) i den TVC-naiva kohorten och med 33,2 % (95 % CI: 20,8;43,7) i TVC-kohorten.

#### Korsskyddseffekt

Korsskyddseffekten av Cervarix avseende histopatologiska och virologiska endpoint (pågående infektion) har utvärderats i studie HPV-008 för 12 onkoga HPV-typer som inte ingår i vaccinet. Studien hade inte tillräcklig styrka för att påvisa effekt mot sjukdom orsakad av enskilda HPV-typer. Analys av primär endpoint påverkades av störfaktorer (confounders) som samtidigt pågående multipla infektioner i CIN 2+ lesionerna. Till skillnad från histopatologiska endpoint påverkas virologiska endpoint i lägre utsträckning av störfaktorer som multipla infektioner.

För HPV 31, 33 och 45 har man genomgående visat ett korsskydd avseende 6 månaders persisterande infektion och CIN 2+ i samtliga studiekohorter.

Vaccineffekten vid studiens slut mot 6 månaders persisterande infektion samt CIN 2+ orsakade av enskilda onkoga HPV-typer som inte ingår i vaccinet visas i tabell 6 (ATP-kohort).

**Tabell 6: Vaccineffekt mot onkogena HPV-typer som inte ingår i vaccinet**

HPV-typ	ATP <sup>(1)</sup>					
	6 månaders persisterande infektion			CIN 2+		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	n	n		n	n	
<b>HPV 16-relaterade typer (A9-species)</b>						
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)
<b>HPV 18-relaterade typer (A7-species)</b>						
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)
<b>Övriga typer</b>						
HPV 51	349	416	16,6 % (3,6;27,9)	21	46	54,4 % (22,0;74,2)
HPV 56	226	215	-5,3 % (<0;13,1)	7	13	46,1 % (<0;81,8)
HPV 66	211	215	2,3 % (<0;19,6)	7	16	56,4 % (<0;84,8)
n= antal fall						
<sup>(1)</sup> ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa vid månad 0 och månad 6 för den relevanta HPV-typen.						
Gränserna för konfidensintervallet avseende vaccinets effekt beräknades. Effekten anses inte statistiskt signifikant när värdet noll ingår i intervallet, dvs. när den nedre gränsen för konfidensintervallet är <0.						
Effekten mot CIN 3 visades endast för HPV 31 och det fanns inget bevis för skydd mot AIS för någon av HPV-typerna.						

#### Klinisk effekt hos kvinnor 26 år och äldre

Effekten av Cervarix har utvärderats i en dubbelblind, randomiserad klinisk fas III-prövning (HPV-015), som inkluderade totalt 5 778 kvinnor 26-72 år (medianålder: 37,0 år). Studien genomfördes i Nordamerika, Latinamerika, Asien-Stillhavsområdet och Europa. Final analys utfördes vid studiens slut, 7 år efter den första vaccinationen.

Primär endpoint var en kombination av en virologisk och en histopatologisk endpoint: HPV 16/18-relaterad 6 månaders persisterande infektion och/eller CIN1+. De primära effekttanalyserna utfördes på ATP-kohorten avseende effekt och TVC, vilken inkluderade en undergrupp med upp till 15 % kvinnor som tidigare haft en HPV-associerad infektion eller sjukdom (definierad som två eller flera avvikande cellprov i rad, avvikande kolposkopi eller biopsi eller behandling av cervix efter avvikande cellprov eller kolposkopi). Genom att inkludera denna undergrupp blev det möjligt att bedöma den profylaktiska effekten i en population som anses spegla verkligheten eftersom målgruppen för cervixscreening vanligen är vuxna kvinnor.

Vaccineffekten vid studiens slut sammanfattas i nedanstående tabell.

Det finns inget belägg för att prevention av persisterande infektion som varar i minst 6 månader är en relevant surrogatmarkör för prevention av cervixcancer hos kvinnor i åldern 26 år och äldre.

**Tabell 7 – Vaccineffekt vid studiens slut i studie HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2 % CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2 % CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI och/eller CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASCUS+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI hos patienter som var seropositiva endast vid baslinjen	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Korsskyddseffekt</b>						
HPV 31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
HPV 45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV 31 ASCUS+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV 45 ASCUS+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal patienter i varje grupp n= antal patienter som rapporterat minst ett fall i varje grupp 6M PI = 6 månaders persisterande infektion CI = konfidensintervall ASCUS= atypiska celler av okänd betydelse (avvikande cytologi) <sup>(1)</sup> 3 vaccindoser, DNA-negativ och seronegativ vid månad 0 (om inte specificerad) och DNA-negativ vid månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 och/eller HPV 18). <sup>(2)</sup> minst en vaccindos oavsett HPV DNA- och serostatus (om inte specificerad) vid månad 0. Inkluderar 15 % patienter med tidigare HPV-sjukdom/infektion.						

Effekt mot  $\geq$ ASCUS (avvikande cytologi) associerad med onkogen icke-vaccintyper var 37,2 % (96,2 % CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt mot CIN1+ oavsett HPV-typ påvisad i lesionen var 22,9 % (96,2 % CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Det fanns inga bevis för skydd mot sjukdom orsakad av HPV hos patienter i åldern 25 år och äldre som var DNA-positiva och/eller hade avvikande cytologi vid studiens början.

### Immunogenicitet

#### Immunsvaret mot Cervarix efter den primära vaccinationsserien

Ingen miniminivå av antikroppar förknippad med skydd mot CIN av grad 2 eller 3 eller mot persisterande infektion med vaccin HPV-typer har identifierats för HPV-vacciner.

Antikroppssvaret mot HPV 16 och HPV 18 mättes genom att använda en typspecifik direkt ELISA (version 2, MedImmune metodologi, modifierad av GSK), som visats korrelera med den pseudovirion-

baserade neutralisationsanalysen (PBNA).

Immunsvaret av tre doser Cervarix utvärderades hos 5 465 kvinnliga individer 9-55 år och över 800 manliga individer i åldern 10-18 år.

I kliniska prövningar hade mer än 99,9 % av de från början HPV 16- och 18-seronegativa studiepatienterna konverterat en månad efter tredje dosen. De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT, Geometric Mean Titres) var högt över vad som observerats hos kvinnor som tidigare genomgått naturlig infektion, men vars HPV-infektion läkt ut. Initialt seropositiva och seronegativa personer uppnådde likvärdiga nivåer efter vaccination.

#### Varaktighet av immunsvaret mot Cervarix

I studie 001/007 som inkluderade kvinnor 15-25 år vid tiden för vaccination studerades immunsvaret mot HPV 16 och HPV 18 i upp till 76 månader efter första vaccinationen. I studie 023 (en subgrupp från studie 001/007) studerades detta immunsvaret vidare i upp till 113 månader. 92 försökspersoner i vaccingruppen hade immunogenicitetsdata vid [M107-M113] intervallet efter den första vaccindosen med en median uppföljningstid på 8,9 år. Av dessa personer var 100 % (95 % CI: 96,1;100) fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet.

De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT) för både HPV 16 och HPV 18 var som högst månad 7, minskade sedan och nådde en platå från månad 18 upp till [M107-M113] intervallet med ELISA GMT värden för både HPV 16 och HPV 18 som fortfarande var minst 10 gånger högre än de ELISA GMT värden som observerats hos kvinnor som läkt ut en tidigare HPV-infektion.

Immunogeniciteten upp till 48 månader var likvärdig i studierna 008 och 001. En likvärdig kinetisk profil sågs för de neutraliserande antikropparna.

I en annan klinisk prövning (studie 014) som utfördes på kvinnor i åldern 15-55 år serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7). GMT var emellertid lägre hos kvinnor över 25 år. 470 patienter (142 i åldern 15-25 år, 172 i åldern 26-45 år och 156 i åldern 46-55 år) som slutförde studie HPV-014 och erhöll 3-dossschemat följdes i upp till 10 år i förlängningsstudien HPV-060. Tio år efter administrering av den första dosen var 100 % av patienterna i åldersgruppen 15-25 år, 99,2 % i åldersgruppen 26-45 år och 96,3 % i åldersgruppen 46-55 år fortfarande seropositiva för HPV 16, och 99,2 %, 93,7 % respektive 83,8 % för HPV 18. I samtliga åldersgrupper var GMT fortfarande minst 5- till 32- faldigt högre, för HPV 16, och 3- till 14-faldigt högre, för HPV 18, än de som framkallats hos kvinnor som läkt ut en naturlig infektion för båda antigenerna.

#### Belägg för anamnestiskt svar (immunologiskt minne)

I studie 024 (en subgrupp från studie 001/007) gavs en påfyllnadsdos av Cervarix till 65 patienter med ett genomsnittligt intervall på 6,8 år efter administreringen av den första vaccindosen. Ett anamnestiskt immunsvaret mot HPV 16 och HPV 18 (mätt med ELISA) observerades en vecka och en månad efter påfyllnadsdosen. GMT-värden en månad efter påfyllnadsdosen var högre än de som uppmättes en månad efter den primära vaccinationsserien på 3 doser.

#### Extrapolering (bridging) av effektdata av Cervarix från unga vuxna kvinnor till ungdomar

Enligt en poolad analys (HPV-029, -30 & -48) serokonverterade 99,7 % och 100 % av 9-åriga flickor för HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7) och de hade minst 1,4 respektive 2,4 gånger högre GMT-värden som kvinnor i åldrarna 10-14 år respektive 15-25 år.

I två kliniska prövningar (HPV-012 & -013) som genomfördes på flickor 10-14 år serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 efter den tredje dosen (månad 7), och de hade minst dubbelt så höga GMT-värden som kvinnor 15-25 år.

I kliniska prövningar (HPV-070 och HPV-048) som genomfördes på flickor 9-14 år som vaccinerades

enligt ett 2-doschema (0, 6 månader eller 0, 12 månader) och unga kvinnor 15-25 år som fick Cervarix enligt 0, 1, 6 månaders standardschema serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 en månad efter den andra dosen. Hos flickor 9-14 år var immunsvaret efter 2 doser "non-inferior" jämfört med svaret efter 3 doser hos kvinnor 15-25 år.

Baserat på dessa immunogenicitetsdata kan man dra slutsatsen att Cervarix har effekt från 9 till 14 års ålder.

#### Varaktighet av immunsvår hos kvinnor 26 år och äldre

I fas III-studien (HPV-015) hos kvinnor 26 år och äldre serokonverterade alla patienter en månad efter den tredje dosen. Vid 84 månader, dvs. 78 månader efter avslutad vaccinationsserie, var 99,3 % respektive 95,9 % av de från början seronegativa kvinnorna fortfarande seropositiva för anti-HPV 16- respektive anti-HPV 18-antikroppar. Samtliga initialt seropositiva kvinnor var fortsatt seropositiva för anti-HPV 16- och anti-HPV 18-antikroppar. Antikropps nivåerna var som högst månad 7, minskade sedan gradvis till månad 18 och stabiliserades därefter och nådde en plåtå till månad 84.

#### Immunogenicitet hos pojkar och män i åldern 10-18 år

Immunogeniciteten hos pojkar och män utvärderades i 2 kliniska prövningar, HPV-011 (N=173) och HPV-040 (N=556). Data visar jämförbar immunogenicitet hos manliga och kvinnliga individer. I studie HPV-011 serokonverterade alla individer till både HPV16 och 18 och GMT-nivåerna var "non-inferior" jämfört med hos kvinnor i åldern 15-25 år i studie HPV-012.

#### Extrapolering (bridging) av klinisk effekt på anala cellförändringar och analcancer

Ingen effektstudie på anala premaligna cellförändringar har utförts med Cervarix. Studier utförda på flickor i åldern 9-14 år (studie HPV-071) och på kvinnor i åldern 18-45 år (studie HPV-010) har genomgående visat ett högre immunsvår med Cervarix än med jämförelsepreparatet, för vilket effektdata har påvisat skydd mot anala premaligna cellförändringar.

#### Immunogenicitet hos hiv-infekterade kvinnor

I studie HPV-020 som genomfördes i Sydafrika fick 22 icke hiv-infekterade och 42 hiv-infekterade individer (WHO klinisk fas 1; ATP-kohort för immunogenicitet) Cervarix. Samtliga försökspersoner var seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet en månad efter den tredje dosen (månad 7) och var fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 upp till månad 12. GMT-värdena verkade vara lägre i den hiv-infekterade gruppen (ej överlappande 95 % konfidensintervall). Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd. Funktionella antikroppar fastställdes inte. Information saknas angående skydd mot persisterande infektion eller prekancerösa lesioner hos hiv-infekterade kvinnor.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet, lokal tolerans, fertilitet, embryo-fetal och postnatal toxicitet (till och med slutet av amningsperioden) visade inte några särskilda risker för människa.

Serologiska data tyder på att anti-HPV 16- och anti-HPV 18-antikroppar överförs via mjölken under amningsperioden hos råttor. Det är emellertid okänt om vaccinerade antikroppar utsöndras i human bröstmjölk.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid (NaCl)  
Natriumdivätefosfatdihydrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )  
Vatten för injektionsvätskor

Adjuvans, se avsnitt 2.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

Cervarix ska administreras så snart som möjligt efter att vaccinet tagits ut ur kylskåp.

Stabilitet har påvisats vid förvaring utanför kylskåp upp till 3 dagar vid temperaturer mellan 8-25 °C eller upp till 1 dag vid temperaturer mellan 25-37 °C. Vaccinet ska kasseras om det inte har använts inom denna period.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ I glas) med propp (butylgummi), med eller utan nål.

Förpackningar med 1 eller 10 stycken förfyllda sprutor med eller utan nålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid förvaring av sprutan kan en vit bottensats och en klar, färglös vätska bildas. Detta är dock inte ett tecken på att vaccinets kvalitet påverkats.

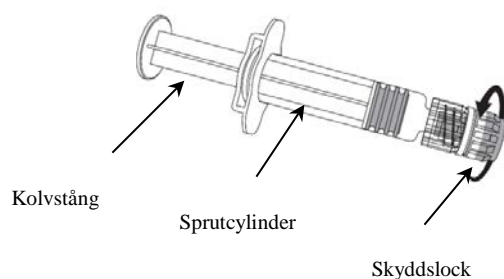
Före administrering ska innehållet i sprutan inspekteras visuellt, både före och efter det att vaccinet har omskakats, med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Kassera vaccinet ifall något av ovanstående observeras.

Omskakas väl före användning.

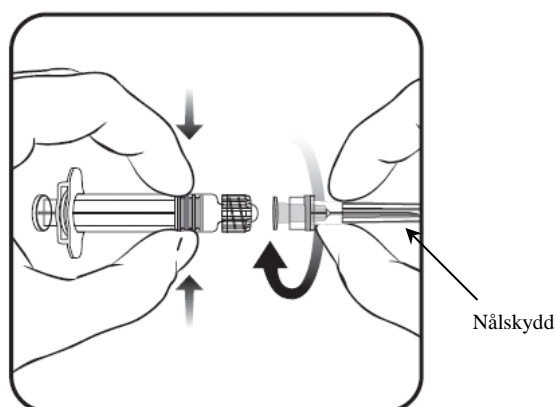


## Instruktioner för administrering av vaccin i förfylld spruta:

1. Håll **sprutcylindern** i en hand (undvik att hålla i kolvstången) och skruva av skyddslocket på sprutan genom att vrida det motsols.



2. Skruva fast nålen medsols på sprutspetsen tills den låser sig.
3. Ta bort nålskyddet, som i vissa fall kan sitta lite hårt.



4. Administrera vaccinet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 september 2007  
Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
ENDOS INJEKTIONSFLASKA, FÖRPACKNING MED 1, 10 ELLER 100 STYCKEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cervarix, injektionsvätska, suspension  
Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

1 dos (0,5 ml) innehåller:

HPV typ 16 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
HPV typ 18 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>adjuvans AS04 innehållande:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogram
--	--------------

<sup>2</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> (totalt)
---	---

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumklorid  
Natriumdivätefosfatdihydrat  
Vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Injektionsvätska, suspension  
1 injektionsflaska  
1 dos (0,5 ml)

10 injektionsflaskor  
10 x 1 dos (0,5 ml)

100 injektionsflaskor  
100 x 1 dos (0,5 ml)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
Intramuskulär användning  
Omskakas före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp  
Får ej frysas  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/419/001 – förpackning om 1  
EU/1/07/419/002 – förpackning om 10  
EU/1/07/419/003 – förpackning om 100

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
FLERDOS INJEKTIONSFLASKA, FÖRPACKNING MED 1, 10 ELLER 100 STYCKEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cervarix, injektionsvätska, suspension, flerdos  
Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

1 dos (0,5 ml) innehåller:

HPV typ 16 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
HPV typ 18 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>adjuvans AS04 innehållande:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogram
--	--------------

<sup>2</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> (totalt)
---	---

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumklorid  
Natriumdivätefosfatdihydrat  
Vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Injektionsvätska, suspension  
1 injektionsflaska  
2 doser (1 ml)

10 injektionsflaskor  
10 x 2 doser (1 ml)

100 injektionsflaskor  
100 x 2 doser (1 ml)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
Intramuskulär användning  
Omskakas före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn



**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Används omedelbart efter öppnandet eller senast inom 6 timmar vid förvaring i kylskåp.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp  
Får ej frysas  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/419/010 – förpackning om 1  
EU/1/07/419/011 – förpackning om 10  
EU/1/07/419/012 – förpackning om 100

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
FÖRFYLLED SPRUTA MED ELLER UTAN NÅL, FÖRPACKNING MED 1 ELLER 10  
STYCKEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cervarix, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

1 dos (0,5 ml) innehåller:

HPV typ 16 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
HPV typ 18 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>adjuvans AS04 innehållande:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogram
--	--------------

<sup>2</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> (totalt)
---	---

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumklorid  
Natriumdivätefosfatdihydrat  
Vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
1 förfylld spruta  
1 dos (0,5 ml)

10 förfyllda sprutor  
10 x 1 dos (0,5 ml)

1 förfylld spruta + 1 nål  
1 dos (0,5 ml)

10 förfyllda sprutor + 10 nålar  
10 x 1 dos (0,5 ml)

1 förfylld spruta + 2 nålar  
1 dos (0,5 ml)

10 förfyllda sprutor + 20 nålar  
10 x 1 dos (0,5 ml)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning

Intramuskulär användning  
Omskakas före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp  
Får ej frysas  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/419/008 – förpackning om 1 utan nål  
EU/1/07/419/009 – förpackning om 10 utan nål  
EU/1/07/419/004 – förpackning om 1 med nål  
EU/1/07/419/006 – förpackning om 10 med 10 nålar  
EU/1/07/419/005 – förpackning om 1 med 2 nålar  
EU/1/07/419/007 – förpackning om 10 med 20 nålar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ ENDOS INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Cervarix  
Injektionsvätska, suspension

i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 dos (0,5 ml)

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ FLERDOSINJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Cervarix  
Injektionsvätska, suspension

i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 doser (1 ml)

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Cervarix  
Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

i.m.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 dos (0,5 ml)

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Cervarix, injektionsvätska, suspension**

Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cervarix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cervarix
3. Hur Cervarix ska ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cervarix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Cervarix är och vad det används för**

Cervarix är ett vaccin avsett för att skydda mot sjukdomar orsakade av infektion med humant papillomvirus (HPV) från 9 års ålder.

Dessa sjukdomar innefattar:

- livmoderhalscancer (cancer i nedre delen av livmodern) och cancer i ändtarmsöppningen
- cellförändringar som är förstadier till cancer i könsorganen och ändtarmsöppningen (livmoderhals, vulva, vagina och ändtarmsöppning) och som riskerar utvecklas till cancer.

De typer av humant papillomvirus (HPV) som ingår i vaccinet (HPV typ 16 och 18) orsakar ungefär 70 % av fallen av livmoderhalscancer, 90 % av fallen av cancer i ändtarmsöppningen, 70 % av HPV-relaterade cellförändringar som är förstadier till cancer på yttre delar av könsorganet och i slidan och 78 % av HPV-relaterade cellförändringar som är förstadier till cancer i ändtarmsöppningen. Andra HPV-typer kan också orsaka cancer i könsorganen och ändtarmsöppningen. Cervarix skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus.

När en kvinna vaccineras med Cervarix producerar kroppens immunförsvar antikroppar mot HPV 16 och 18. I kliniska prövningar har Cervarix visat sig skydda mot sjukdomar orsakade av HPV hos kvinnor i åldern 15 år och äldre. Cervarix har även visats leda till produktion av antikroppar hos barn och ungdomar i åldern 9-14 år.

Cervarix smittar inte och kan därför inte orsaka HPV-relaterade sjukdomar.

Cervarix används inte för att behandla HPV-relaterade sjukdomar som redan finns vid vaccinationstillfället.

Cervarix ska användas i enlighet med officiella riktlinjer.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Cervarix**

##### **Cervarix ska inte ges:**

- om du är allergisk mot aktiva substanser eller något annat innehållsämne i detta vaccin (anges i

avsnitt 6). Tecken på en allergisk reaktion är t ex kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansikte eller tunga.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Cervarix

- om du har en blödningsjukdom eller lätt får blåmärken
- om du har en sjukdom som försvagar immunförsvaret, t ex en hiv-infektion
- om du har en kraftig infektion med hög feber. Det kan då vara nödvändigt att senarelägga vaccinationen tills du tillfrisknat. En lindrigare infektion som förkylning bör inte orsaka något problem, men tala med läkare först.

Svimming kan förekomma (främst hos ungdomar) efter, eller även före, all nålinjektion. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du eller ditt barn har svimmat vid tidigare injektion.

Som med alla vacciner är det inte säkert att Cervarix ger ett fullständigt skydd till alla som vaccineras.

Cervarix ger inget skydd mot sjukdom som orsakas av infektion med HPV 16 eller 18 hos de som vid vaccinationstillfället redan har infekterats med HPV 16 eller 18.

Vaccination kan skydda mot livmoderhalscancer, men ersätter inte rutinmässiga cellprovskontroller. Du bör fortsätta följa din läkares anvisningar om regelbundna cellprovskontroller (screening av cellförändringar i livmoderhalsen orsakade av HPV) samt förebyggande och skyddande åtgärder.

Cervarix skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus. Förebyggande åtgärder för att inte exponeras för HPV och sexuellt överförbara sjukdomar bör därför tas även fortsättningsvis.

Cervarix skyddar inte mot sjukdomar som inte orsakas av humant papillomvirus.

### **Andra läkemedel och Cervarix**

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) eller med ett kombinerat hepatit A- och hepatit B-vaccin (Twinrix) eller ett hepatit-B vaccin (Engerix-B). När vaccinerna ges vid samma besök måste dock olika injektionsställen (annan kroppsdel t ex motsatt arm) användas.

Cervarix kommer eventuellt inte att ha optimal effekt om det används tillsammans med läkemedel som hämmar immunsystemet.

I kliniska prövningar minskade inte orala preventivmedel (t ex p-piller) skyddet som Cervarix gav.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eller nyligen har fått ett annat vaccin.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid, om du blir gravid under vaccinationsserien eller om du försöker bli gravid rekommenderas det att du skjuter upp eller avbryter vaccinationen tills efter avslutad graviditet.

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta vaccin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att Cervarix påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Men kör inte bil eller använd maskiner om du känner dig dålig.

### **Cervarix innehåller natriumklorid.**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill

”natriumfritt”.

### **3. Hur Cervarix ska ges**

#### **Hur vaccinet ska ges**

Läkaren eller sjuksköterskan ger Cervarix som en injektion i överarmsmuskeln.

#### **Hur mycket ska ges**

Cervarix är avsett för användning från 9 års ålder.

Det totala antalet injektioner som kommer ges beror på din ålder vid tidpunkten för första injektionen:

#### Om du är 9-14 år gammal

Du kommer att få 2 injektioner:

Första injektionen: vid valt datum

Andra injektionen: ges mellan 5 och 13 månader efter första injektionen

#### Om du är 15 år eller äldre

Du kommer att få 3 injektioner:

Första injektionen: vid valt datum

Andra injektionen: 1 månad efter första injektionen

Tredje injektionen: 6 månader efter första injektionen

Doseringsschemat kan eventuellt ändras om så behövs. Tala med din läkare för ytterligare information.

Om första dosen ges med Cervarix rekommenderas att man fortsätter hela vaccinationsserien med Cervarix (och inget annat vaccin mot HPV).

Cervarix rekommenderas inte för användning till flickor under 9 års ålder.

Vaccinet ska inte ges i en ven.

#### **Om du missat en dos**

Det är viktigt att du följer instruktionerna från läkare/sjuksköterska angående återbesök för kommande doser. Rådfråga läkaren om du glömmer att komma på avtalad tid.

Om du inte fullföljer vaccinationsserien (två eller tre injektioner beroende på din ålder vid vaccinationen) riskerar du att inte få bästa svar på och skydd av din vaccination.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta vaccin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar:

- ◆ Mycket vanliga (biverkningar som kan förekomma vid fler än 1 av 10 vaccindoser):
  - smärta eller obehag vid injektionsstället
  - rodnad eller svullnad vid injektionsstället
  - huvudvärk
  - värk, ömhet eller svaghet i musklerna som inte är orsakad av träning

- trötthet.
- ◆ Vanliga (biverkningar som kan förekomma vid färre än 1 av 10 men vid fler än 1 av 100 vaccindoser):
  - mag-/tarmbesvär såsom illamående, kräkning, diarré och buksmärta
  - klåda, röda hudutslag, nässelfeber (nässelutslag)
  - ledvärk
  - feber (38 °C eller mer).
- ◆ Mindre vanliga (biverkningar som kan förekomma vid färre än 1 av 100 men vid fler än 1 av 1 000 vaccindoser):
  - övre luftvägsinfektion (infektion i näsa, hals eller luftstrupe)
  - yrsel
  - andra symtom vid injektionsstället såsom en lokal förhårdnad, stickningar eller känselbortfall.

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet av Cervarix:

- allergiska reaktioner som känns igen genom:
  - utslag som kliar på händer och fötter
  - svullnad av ögon och ansikte
  - svårigheter att andas och svälja
  - plötsligt blodtrycksfall och medvetandeförlust.
 Dessa reaktioner inträffar normalt innan man lämnat vårdinrättningen. Om ditt barn får något av dessa symtom, kontakta omedelbart läkare.
- svullnad av körtlar i hals, armhåla eller ljumske
- svimning som ibland uppträder tillsammans med skakningar eller stelhet.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Cervarix ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är:

Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomvirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvans AS04 innehållande:

3-O-desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogram

<sup>3</sup>adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> (totalt)

<sup>4</sup>L1-protein i form av icke smittsamma viruslika partiklar framställda med rekombinant DNA-teknik i ett expressionssystem bestående av baculovirus med Hi-5 Rix4446-celler från insekten *Trichoplusia ni*

- Övriga innehållsämnen är natriumklorid (NaCl), natriumdivätefosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Injektionsvätska, suspension

Cervarix är en mjölkaktig, vit suspension.

Cervarix endosflaskor (0,5 ml) tillhandahålls i förpackningar om 1, 10 och 100 stycken.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

#### Nederland

GlaxoSmithKline BV

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

#### **Latvija**

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

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

#### **United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Cervarix ska administreras så snart som möjligt efter att vaccinet tagits ut ur kylskåp. Stabilitet har påvisats vid förvaring utanför kylskåp upp till 3 dagar vid temperaturer mellan 8-25°C eller upp till 1 dag vid temperaturer mellan 25-37 °C. Vaccinet ska kasseras om det inte har använts inom denna period.

Vid förvaring av injektionsflaskan kan en vit bottenfärg och en klar, färglös vätska bildas. Detta är dock inte ett tecken på att vaccinets kvalitet påverkats.

Före administrering ska innehållet i injektionsflaskan inspekteras visuellt, både före och efter det att vaccinet har omskakats, med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Kassera vaccinet ifall något av ovanstående observeras.

Omskakas väl före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Cervarix, injektionsvätska, suspension, flerdos**

Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cervarix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cervarix
3. Hur Cervarix ska ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cervarix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Cervarix är och vad det används för**

Cervarix är ett vaccin avsett för att skydda mot sjukdomar orsakade av infektion med humant papillomvirus (HPV) från 9 års ålder.

Dessa sjukdomar innefattar:

- livmoderhalscancer (cancer i nedre delen av livmodern) och analcancer
- cellförändringar som är förstadier till cancer i könsorganen och ändtarmsöppningen (livmoderhals, vulva, vagina och ändtarmsöppningen) och som riskerar utvecklas till cancer.

De typer av humant papillomvirus (HPV) som ingår i vaccinet (HPV typ 16 och 18) orsakar ungefär 70 % av fallen av livmoderhalscancer, 90 % av fallen av cancer i ändtarmsöppningen, 70 % av HPV-relaterade cellförändringar som är förstadier till cancer på yttre delar av könsorganet och i slidan och 78 % av HPV-relaterade cellförändringar som är förstadier till cancer i ändtarmsöppningen. Andra HPV-typer kan också orsaka cancer i könsorganen och ändtarmsöppningen. Cervarix skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus.

När en kvinna vaccinerar med Cervarix producerar kroppens immunförsvar antikroppar mot HPV 16 och 18. I kliniska prövningar har Cervarix visat sig skydda mot sjukdomar orsakade av HPV hos kvinnor i åldern 15 år och äldre. Cervarix har även visats leda till produktion av antikroppar hos barn och ungdomar i åldern 9-14 år.

Cervarix smittar inte och kan därför inte orsaka HPV-relaterade sjukdomar.

Cervarix används inte för att behandla HPV-relaterade sjukdomar som redan finns vid vaccinationstillfället.

Cervarix ska användas i enlighet med officiella riktlinjer.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Cervarix**

**Cervarix ska inte ges:**

- om du är allergisk mot aktiva substanser eller något annat innehållsämne i detta vaccin (anges i



avsnitt 6). Tecken på en allergisk reaktion är t ex kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansikte eller tunga.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Cervarix

- om du har en blödningsjukdom eller lätt får blåmärken
- om du har en sjukdom som försvagar immunförsvaret, t ex en hiv-infektion
- om du har en kraftig infektion med hög feber. Det kan då vara nödvändigt att senarelägga vaccinationen tills du tillfrisknat. En lindrigare infektion som förkylning bör inte orsaka något problem, men tala med läkare först.

Svimming kan förekomma (främst hos ungdomar) efter, eller även före, all nålinjektion. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du eller ditt barn har svimmat vid tidigare injektion.

Som med alla vacciner är det inte säkert att Cervarix ger ett fullständigt skydd till alla som vaccineras.

Cervarix ger inget skydd mot sjukdom som orsakas av infektion med HPV 16 eller 18 hos de som vid vaccinationstillfället redan har infekterats med HPV 16 eller 18.

Vaccination kan skydda mot livmoderhalscancer, men ersätter inte rutinmässiga cellprovskontroller. Du bör fortsätta följa din läkares anvisningar om regelbundna cellprovskontroller (screening av cellförändringar i livmoderhalsen orsakade av HPV) samt förebyggande och skyddande åtgärder.

Cervarix skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus. Förebyggande åtgärder för att inte exponeras för HPV och sexuellt överförbara sjukdomar bör därför tas även fortsättningsvis.

Cervarix skyddar inte mot sjukdomar som inte orsakas av humant papillomvirus.

### **Andra läkemedel och Cervarix**

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) eller med ett kombinerat hepatit A- och hepatit B-vaccin (Twinrix) eller ett hepatit-B vaccin (Engerix-B). När vaccinerna ges vid samma besök måste dock olika injektionsställen (annan kroppsdel t ex motsatt arm) användas.

Cervarix kommer eventuellt inte att ha optimal effekt om det används tillsammans med läkemedel som hämmar immunsystemet.

I kliniska prövningar minskade inte orala preventivmedel (t ex p-piller) skyddet som Cervarix gav.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eller nyligen har fått ett annat vaccin.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid, om du blir gravid under vaccinationsserien eller om du försöker bli gravid rekommenderas det att du skjuter upp eller avbryter vaccinationen tills efter avslutad graviditet.

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta vaccin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att Cervarix påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Men kör inte bil eller använd maskiner om du känner dig dålig.

### **Cervarix innehåller natriumklorid.**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill

”natriumfritt”.

### **3. Hur Cervarix ska ges**

#### **Hur vaccinet ska ges**

Läkaren eller sjuksköterskan ger Cervarix som en injektion i överarmsmuskeln.

#### **Hur mycket ska ges**

Cervarix är avsett för användning från 9 års ålder.

Det totala antalet injektioner som kommer ges beror på din ålder vid tidpunkten för första injektionen:

#### Om du är 9-14 år gammal

Du kommer att få 2 injektioner:

Första injektionen: vid valt datum

Andra injektionen: ges mellan 5 och 13 månader efter första injektionen

#### Om du är 15 år eller äldre

Du kommer att få 3 injektioner:

Första injektionen: vid valt datum

Andra injektionen: 1 månad efter första injektionen

Tredje injektionen: 6 månader efter första injektionen

Doseringsschemat kan eventuellt ändras om så behövs. Tala med din läkare för ytterligare information.

Om första dosen ges med Cervarix rekommenderas att man fortsätter hela vaccinationsserien med Cervarix (och inget annat vaccin mot HPV).

Cervarix rekommenderas inte för användning till flickor under 9 års ålder.

Vaccinet ska inte ges i en ven.

#### **Om du missat en dos**

Det är viktigt att du följer instruktionerna från läkare/sjuksköterska angående återbesök för kommande doser. Rådfråga läkaren om du glömmer att komma på avtalad tid.

Om du inte fullföljer vaccinationsserien (två eller tre injektioner beroende på din ålder vid vaccinationen) riskerar du att inte få bästa svar på och skydd av din vaccination.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta vaccin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar:

- ◆ Mycket vanliga (biverkningar som kan förekomma vid fler än 1 av 10 vaccindoser):
  - smärta eller obehag vid injektionsstället
  - rodnad eller svullnad vid injektionsstället
  - huvudvärk
  - värk, ömhet eller svaghet i musklerna som inte är orsakad av träning
  - trötthet.

- ◆ Vanliga (biverkningar som kan förekomma vid färre än 1 av 10 men vid fler än 1 av 100 vaccindoser):
  - mag-/tarmbesvär såsom illamående, kräkning, diarré och buksmärta
  - klåda, röda hudutslag, nässelfeber (nässelutslag)
  - ledvärk
  - feber (38 °C eller mer).
- ◆ Mindre vanliga (biverkningar som kan förekomma vid färre än 1 av 100 men vid fler än 1 av 1 000 vaccindoser):
  - övre luftvägsinfektion (infektion i näsa, hals eller luftstrupe)
  - yrsel
  - andra symtom vid injektionsstället såsom en lokal förhårdnad, stickningar eller känselbortfall.

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet av Cervarix:

- allergiska reaktioner som känns igen genom:
  - utslag som kliar på händer och fötter
  - svullnad av ögon och ansikte
  - svårigheter att andas och svälja
  - plötsligt blodtrycksfall och medvetandeförlust.
 Dessa reaktioner inträffar normalt innan man lämnat vårdinrättningen. Om ditt barn får något av dessa symtom, kontakta omedelbart läkare.
- svullnad av körtlar i hals, armhåla eller ljumske
- svimning som ibland uppträder tillsammans med skakningar eller stelhet.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Cervarix ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Vaccinet bör användas omedelbart efter öppnande. Om det inte används omedelbart ska det förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C) och användas inom 6 timmar. I annat fall måste vaccinet kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är:

Humant papillomvirus<sup>1</sup> typ 16 L1 protein<sup>2,3,4</sup> 20 mikrogram  
Humant papillomvirus<sup>1</sup> typ 18 L1 protein<sup>2,3,4</sup> 20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomvirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvans AS04 innehållande:

3-O-desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogram

<sup>3</sup>adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> (totalt)

<sup>4</sup>L1-protein i form av icke smittsamma viruslika partiklar framställda med rekombinant DNA-teknik i ett expressionssystem bestående av baculovirus med Hi-5 Rix4446-celler från insekten *Trichoplusia ni*

- Övriga innehållsämnen är natriumklorid (NaCl), natriumdivätefosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Injektionsvätska, suspension

Cervarix är en mjölkaktig, vit suspension.

Cervarix tvådosflaskor (1 ml) tillhandahålls i förpackningar om 1, 10 och 100 stycken.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast**

## Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Cervarix ska administreras så snart som möjligt efter att vaccinet tagits ut ur kylskåp. Stabilitet har påvisats vid förvaring utanför kylskåp upp till 3 dagar vid temperaturer mellan 8-25°C eller upp till 1 dag vid temperaturer mellan 25-37 °C. Vaccinet ska kasseras om det inte har använts inom denna period.

Vid förvaring av injektionsflaskan kan en vit bottensats och en klar, färglös vätska bildas. Detta är dock inte ett tecken på att vaccinets kvalitet påverkats.

Före administrering ska innehållet i injektionsflaskan inspekteras visuellt, både före och efter det att vaccinet har omskakats, med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Kassera vaccinet ifall något av ovanstående observeras.

Omskakas väl före användning.

När en flerdosinjektionsflaska används ska varje dos på 0,5 ml dras upp med en steril nål och spruta. Försiktighet ska iakttas för att undvika kontamination av innehållet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Cervarix, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta**

Vaccin mot humant papillomvirus [Typ 16, 18] (Rekombinant, med adjuvans, adsorberat)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cervarix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cervarix
3. Hur Cervarix ska ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cervarix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Cervarix är och vad det används för**

Cervarix är ett vaccin avsett för att skydda mot sjukdomar orsakade av infektion med humant papillomvirus (HPV) från 9 års ålder.

Dessa sjukdomar innefattar:

- livmoderhalscancer (cancer i nedre delen av livmodern) och analcancer
- cellförändringar som är förstadier till cancer i könsorganen och ändtarmsöppningen (livmoderhals, vulva, vagina och ändtarmsöppning) och som riskerar utvecklas till cancer.

De typer av humant papillomvirus (HPV) som ingår i vaccinet (HPV typ 16 och 18) orsakar ungefär 70 % av fallen av livmoderhalscancer, 90 % av fallen av cancer i ändtarmsöppningen, 70 % av HPV-relaterade cellförändringar som är förstadier till cancer på yttre delar av könsorganet och i slidan och 78 % av HPV-relaterade cellförändringar som är förstadier till cancer i ändtarmsöppningen. Andra HPV-typer kan också orsaka cancer i könsorganen och ändtarmsöppningen. Cervarix skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus.

När en kvinna vaccinerar med Cervarix producerar kroppens immunförsvar antikroppar mot HPV 16 och 18. I kliniska prövningar har Cervarix visat sig skydda mot sjukdomar orsakade av HPV hos kvinnor i åldern 15 år och äldre. Cervarix har även visats leda till produktion av antikroppar hos barn och ungdomar 9-14 år.

Cervarix smittar inte och kan därför inte orsaka HPV-relaterade sjukdomar.

Cervarix används inte för att behandla HPV-relaterade sjukdomar som redan finns vid vaccinationstillfället.

Cervarix ska användas i enlighet med officiella riktlinjer.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Cervarix**

##### **Cervarix ska inte ges:**

- om du är allergisk mot aktiva substanser eller något annat innehållsämne i detta vaccin (anges i

avsnitt 6). Tecken på en allergisk reaktion är t ex kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansikte eller tunga.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Cervarix

- om du har en blödningsjukdom eller lätt får blåmärken
- om du har en sjukdom som försvagar immunförsvaret, t ex en hiv-infektion
- om du har en kraftig infektion med hög feber. Det kan då vara nödvändigt att senarelägga vaccinationen tills du tillfrisknat. En lindrigare infektion som förkylning bör inte orsaka något problem, men tala med läkare först.

Svimming kan förekomma (främst hos ungdomar) efter, eller även före, all nålinjektion. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du eller ditt barn har svimmat vid tidigare injektion.

Som med alla vacciner är det inte säkert att Cervarix ger ett fullständigt skydd till alla som vaccineras.

Cervarix ger inget skydd mot sjukdom som orsakas av infektion med HPV 16 eller 18 hos de som vid vaccinationstillfället redan har infekterats med HPV 16 eller 18.

Vaccination kan skydda mot livmoderhalscancer, men ersätter inte rutinmässiga cellprovskontroller. Du bör fortsätta följa din läkares anvisningar om regelbundna cellprovskontroller (screening av cellförändringar i livmoderhalsen orsakade av HPV) samt förebyggande och skyddande åtgärder.

Cervarix skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus. Förebyggande åtgärder för att inte exponeras för HPV och sexuellt överförbara sjukdomar bör därför tas även fortsättningsvis.

Cervarix skyddar inte mot sjukdomar som inte orsakas av humant papillomvirus.

### **Andra läkemedel och Cervarix**

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) eller med ett kombinerat hepatit A- och hepatit B-vaccin (Twinrix) eller ett hepatit-B vaccin (Engerix-B). När vaccinerna ges vid samma besök måste dock olika injektionsställen (annan kroppsdel t ex motsatt arm) användas.

Cervarix kommer eventuellt inte att ha optimal effekt om det används tillsammans med läkemedel som hämmar immunsystemet.

I kliniska prövningar minskade inte orala preventivmedel (t ex p-piller) skyddet som Cervarix gav.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eller nyligen har fått ett annat vaccin.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid, om du blir gravid under vaccinationsserien eller om du försöker bli gravid rekommenderas det att du skjuter upp eller avbryter vaccinationen tills efter avslutad graviditet.

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta vaccin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att Cervarix påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Men kör inte bil eller använd maskiner om du känner dig dålig.

### **Cervarix innehåller natriumklorid.**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill



”natriumfritt”.

### **3. Hur Cervarix ska ges**

#### **Hur vaccinet ska ges**

Läkaren eller sjuksköterskan ger Cervarix som en injektion i överarmsmuskeln.

#### **Hur mycket ska ges**

Cervarix är avsett för användning från 9 års ålder.

Det totala antalet injektioner som kommer ges beror på din ålder vid tidpunkten för första injektionen:

#### Om du är 9-14 år gammal

Du kommer att få 2 injektioner:

Första injektionen: vid valt datum

Andra injektionen: ges mellan 5 och 13 månader efter första injektionen

#### Om du är 15 år eller äldre

Du kommer att få 3 injektioner:

Första injektionen: vid valt datum

Andra injektionen: 1 månad efter första injektionen

Tredje injektionen: 6 månader efter första injektionen

Doseringsschemat kan eventuellt ändras om så behövs. Tala med din läkare för ytterligare information.

Om första dosen ges med Cervarix rekommenderas att man fortsätter hela vaccinationsserien med Cervarix (och inget annat vaccin mot HPV).

Cervarix rekommenderas inte för användning till flickor under 9 års ålder.

Vaccinet ska inte ges i en ven.

#### **Om du missat en dos**

Det är viktigt att du följer instruktionerna från läkare/sjuksköterska angående återbesök för kommande doser. Rådfråga läkaren om du glömmer att komma på avtalad tid.

Om du inte fullföljer vaccinationsserien (två eller tre injektioner beroende på din ålder vid vaccinationen) riskerar du att inte få bästa svar på och skydd av din vaccination.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta vaccin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar:

- ◆ Mycket vanliga (biverkningar som kan förekomma vid fler än 1 av 10 vaccindoser):
  - smärta eller obehag vid injektionsstället
  - rodnad eller svullnad vid injektionsstället
  - huvudvärk
  - värk, ömhet eller svaghet i musklerna som inte är orsakad av träning

- trötthet.
- ◆ Vanliga (biverkningar som kan förekomma vid färre än 1 av 10 men vid fler än 1 av 100 vaccindoser):
  - mag-/tarmbesvär såsom illamående, kräkning, diarré och buksmärta
  - klåda, röda hudutslag, nässelfeber (nässelutslag)
  - ledvärk
  - feber (38 °C eller mer).
- ◆ Mindre vanliga (biverkningar som kan förekomma vid färre än 1 av 100 men vid fler än 1 av 1 000 vaccindoser):
  - övre luftvägsinfektion (infektion i näsa, hals eller luftstrupe)
  - yrsel
  - andra symtom vid injektionsstället såsom en lokal förhårdnad, stickningar eller känselbortfall.

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet av Cervarix:

- allergiska reaktioner som känns igen genom:
  - utslag som kliar på händer och fötter
  - svullnad av ögon och ansikte
  - svårigheter att andas och svälja
  - plötsligt blodtrycksfall och medvetandeförlust.
 Dessa reaktioner inträffar normalt innan man lämnat vårdinrättningen. Om ditt barn får något av dessa symtom, kontakta omedelbart läkare.
- svullnad av körtlar i hals, armhåla eller ljumske
- svimning som ibland uppträder tillsammans med skakningar eller stelhet.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Cervarix ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är:

Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomvirus <sup>1</sup> typ 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomvirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvans AS04 innehållande:

3-O-desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogram

<sup>3</sup>adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> (totalt)

<sup>4</sup>L1-protein i form av icke smittsamma viruslika partiklar framställda med rekombinant DNA-teknik i ett expressionsystem bestående av baculovirus med Hi-5 Rix4446-celler från insekten *Trichoplusia ni*

- Övriga innehållsämnen är natriumklorid (NaCl), natriumdivätefosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Cervarix är en mjölkaktig, vit suspension.

Cervarix förfyllda sprutor (0,5 ml) tillhandahålls med eller utan nål i förpackningar om 1 eller 10 stycken.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### Deutschland

#### Nederland

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

**Latvija**

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

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Cervarix ska administreras så snart som möjligt efter att vaccinet tagits ut ur kylskåp. Stabilitet har påvisats vid förvaring utanför kylskåp upp till 3 dagar vid temperaturer mellan 8-25 °C eller upp till 1 dag vid temperaturer mellan 25-37 °C. Vaccinet ska kasseras om det inte har använts inom denna period.

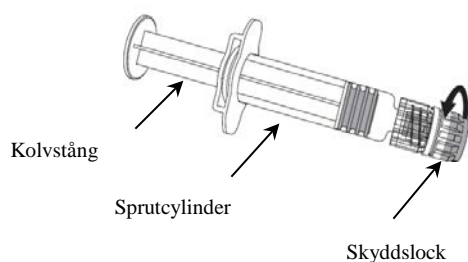
Vid förvaring av den förfyllda sprutan kan en vit bottensats och en klar, färglös vätska bildas. Detta är dock inte ett tecken på att vaccinets kvalitet påverkats.

Före administrering ska innehållet i sprutan inspekteras visuellt, både före och efter det att vaccinet har omskakats, med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Kassera vaccinet ifall något av ovanstående observeras.

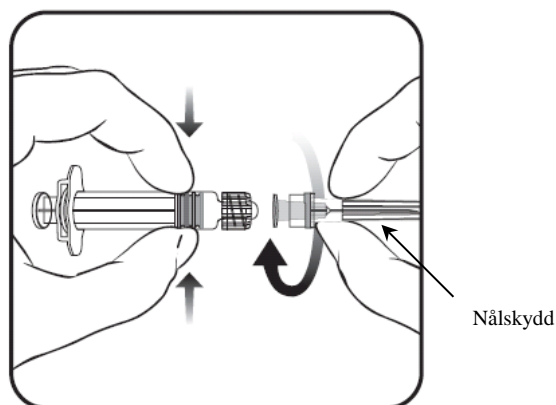
Omskakas väl före användning.

#### Instruktioner för administrering av vaccin i förfylld spruta:

1. Håll **sprutcyllindern** i en hand (undvik att hålla i kolvstången) och skruva av skyddslocket på sprutan genom att vrida det motsols.



2. Skruva fast nålen medsols på sprutspetsen tills den låser sig.
3. Ta bort nålskyddet, som i vissa fall kan sitta lite hårt.



4. Administrera vaccinet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.