

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Humaan papillomavirus ¹ type 16-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram

¹Humaan papillomavirus = HPV

²ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ³	50 microgram
---	--------------

³ geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ in totaal
---	--

⁴L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's), door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen afkomstig van *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cervarix is een vaccin voor gebruik vanaf de leeftijd van negen jaar voor de preventie van premaligne ano-genitale laesies (van de cervix, vulva, vagina en anus) en baarmoederhalskanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene humane papillomavirustypen (HPV). Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de data die deze indicatie ondersteunen.

Cervarix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het vaccinatieschema is afhankelijk van de leeftijd van degene die gevaccineerd wordt.

Leeftijd ten tijde van eerste injectie	Immunisatie en schema
9 tot en met 14 jaar*	Twee doses van elk 0,5 ml. De tweede dosis wordt tussen 5 en 13 maanden na de eerste dosis gegeven.
15 jaar en ouder	Drie doses van elk 0,5 ml bij 0, 1 en 6 maanden.**

*Indien de tweede dosis vaccin wordt toegediend binnen 5 maanden na de eerste dosis, moet er altijd een derde dosis worden toegediend.

**Wanneer flexibiliteit van het vaccinatieschema nodig is, mag de tweede dosis tussen 1 en 2,5 maand na de eerste dosis worden toegediend en de derde dosis tussen 5 en 12 maanden na de eerste dosis.

De noodzaak van een booster dosis werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix krijgen toegediend, de vaccinatiekuur met Cervarix afmaken (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (kinderen jonger dan 9 jaar oud)

Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 jaar omdat in deze leeftijdsgroep onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en immunogeniciteit.

Wijze van toediening

Cervarix is bestemd voor intramusculaire injectie in de deltaspier (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

Cervarix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix (zie rubriek 4.4).

Indien Cervarix gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, met name bij adolescenten, door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische symptomen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Toediening van Cervarix moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ernstige met koorts gepaard gaande ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, is echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

Het vaccin mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix.

Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Cervarix met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

Cervarix zal alleen tegen ziekten beschermen die worden veroorzaakt door HPV-typen 16 en 18 en in zekere mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door andere gerelateerde oncogene HPV-typen (zie rubriek 5.1). Vandaar dat adequate voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen gebruikt moeten blijven worden.

Het vaccin is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of een reeds bestaande klinische ziekte. Er is van het vaccin niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is geïndiceerd voor de behandeling van baarmoederhalskanker of cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Ook is het niet bedoeld ter voorkoming van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies of bestaande HPV-infecties met vaccin- of niet-vaccintypen (zie rubriek 5.1 “Werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen met een aangetoonde HPV-16- of HPV-18-infectie bij de start van de deelname aan de studie”).

Vaccinatie is geen vervanging voor routinematige baarmoederhalscontrole. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Cervarix geen bescherming biedt tegen elk HPV-type, noch tegen bestaande HPV-infectie, blijft routinematige baarmoederhalscontrole van levensbelang en moet dit de nationale richtlijnen volgen.

De volledige duur van de bescherming is nog niet definitief vastgesteld. Het tijdstip en de noodzaak voor boostervaccinatie(s) is niet vastgesteld.

Uitgezonderd personen die geïnfecteerd zijn met het asymptomatische humane immunodeficiëntievirus (hiv), over wie beperkte immunogeniciteitsgegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1), zijn er geen gegevens over het gebruik van Cervarix bij personen met een verminderde immuunrespons, zoals patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan. Zoals bij andere vaccins is het mogelijk dat bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid die de onderlinge uitwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten van deelname die minder dan drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of bloedproducten hadden ontvangen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd boostervaccin dat difterie(d), tetanus(T), pertussis [acellulaire component](pa) met of zonder geïnactiveerd poliomyelitis (IPV) (dTpa, dTpa-IPV vaccins) bevat, zonder een klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons op de individuele antigenen. De opeenvolgende toediening van gecombineerd dTpa-IPV gevolgd door Cervarix een maand later leidt tot lagere geometrisch gemiddelde titers (GMT) van anti-HPV-16 en anti-HPV-18 dan bij Cervarix alleen. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend.

Cervarix kan tegelijkertijd worden toegediend met een gecombineerd hepatitis-A- (geïnactiveerd) en hepatitis-B-(rDNA)-vaccin (Twinrix) of met een hepatitis-B-(rDNA)-vaccin (Engerix B). Toediening van Cervarix tegelijkertijd met Twinrix heeft geen klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons tegen HPV en hepatitis-A-antigenen aangetoond. De geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties anti-HBs waren significant lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze uitkomst is niet bekend, omdat het percentage seroprotectie onveranderd blijft. Het aantal personen dat een anti-HBs ≥ 10 mIE/ml bereikte was 98,3% bij gelijktijdige vaccinatie en 100% voor Twinrix-toediening alleen. Vergelijkbare resultaten zijn waargenomen na toediening van Cervarix samen met Engerix B, waarbij bij 97,9% van de personen anti-HBs van ≥ 10 mIE/ml werden bereikt, vergeleken met 100% na toediening van alleen Engerix B.

Indien Cervarix gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptie

In klinische studies gebruikte ongeveer 60% van de vrouwen die Cervarix toegediend kregen hormonale anticonceptie. Er is geen bewijs dat het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen de werkzaamheid van Cervarix beïnvloedt.

Gebruik in combinatie met systemische immunosuppressiva

Zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Gegevens verzameld bij zwangere vrouwen in het kader van zwangerschapsregisters, epidemiologische studies en onbedoelde blootstelling tijdens klinische onderzoeken zijn onvoldoende om te kunnen concluderen of vaccinatie met Cervarix het risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten, waaronder spontane abortussen, beïnvloedt. Er werden echter in totaal wel 10.476 zwangerschappen gerapporteerd tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma, waaronder 5.387 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in specifieke zwangerschapsuitkomsten (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen de behandelgroepen.

Studies bij dieren geven geen indicatie voor een direct of indirect schadelijk effect op vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel wordt aangeraden om het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap te vermijden. Vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden, wordt geadviseerd om de vaccinatie uit te stellen of te onderbreken totdat de zwangerschap is volbracht.

Borstvoeding

De gevolgen voor kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die Cervarix krijgen toegediend, werd niet in klinische onderzoeken onderzocht.

Cervarix mag tijdens borstvoeding uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de bijwerkingen genoemd in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud was op het tijdstip van inclusie) werden geïncubeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 vrouwen, terwijl 13.811 vrouwen een controlemiddel kregen. Deze personen werden gedurende de gehele onderzoeksperiode gevolgd op ernstige bijwerkingen. Een vooraf gedefinieerde groep personen (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786) werd gedurende 30 dagen na elke injectie gevolgd op bijwerkingen. In twee klinische onderzoeken waarin mannen tussen 10 en 18 jaar oud werden geïncubeerd, kregen 2.617 mannen Cervarix en zij werden gevolgd middels actieve veiligheidsbewaking.

De meest waargenomen bijwerking na toediening van het vaccin was pijn op de plaats van injectie. Deze bijwerking kwam voor na 78% van alle doses. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig-ernstig en niet langdurig.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die ten minste als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie kunnen worden beschouwd, zijn naar frequentie ingedeeld.

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	bovenste luchtweginfectie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	gastro-intestinale symptomen waaronder nausea, braken, diarree en buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	jeuk/pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	zeer vaak	myalgie
	vaak	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	injectieplaatsreacties zoals pijn, roodheid, zwelling; vermoeidheid
	vaak	koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	soms	andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie
Postmarketinggegevens		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	niet bekend*	lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend*	allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties), angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen	niet bekend*	syncope of vasovagale reacties op injectie, soms gepaard met tonisch-klonische bewegingen (zie rubriek 4.4)
--------------------------	--------------	---

* Omdat deze bijwerkingen spontaan zijn gerapporteerd, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie.

In klinische onderzoeken is een vergelijkbaar veiligheidsprofiel waargenomen bij personen met een bestaande of eerder doorgemaakte HPV-infectie vergeleken met personen die negatief zijn voor oncogeen HPV-DNA of seronegatief zijn voor HPV-16- en HPV-18-antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, Papillomavirusvaccins, ATC-code: J07BM02

Werkingsmechanisme

Cervarix is een geadjuvanteerd, niet-infectieus recombinant vaccin bereid uit sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capsid-eiwit van oncogene HPV-typen 16 en 18. Aangezien de VLP's geen viraal DNA bevatten, kunnen zij geen cellen infecteren, zich niet reproduceren en geen ziekte veroorzaken. Studies bij dieren hebben aangetoond dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins grotendeels tot stand wordt gebracht door de ontwikkeling van een humorale immuunrespons.

Naar schatting wordt ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker, 90% van de anale kankers, 70% van de gevallen van HPV-gerelateerde hooggradige intraepitheliale neoplasie van vulva en vagina en 78% van de HPV-gerelateerde hooggradige anale (AIN 2/3) intraepitheliale neoplasie veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18. Andere oncogene HPV-typen kunnen eveneens ano-genitale kankers veroorzaken (ongeveer 30%). HPV-45, -31 en -33 zijn de drie niet-vaccin HPV-typen die het vaakst bij squameus cervixcarcinoom (12,1%) en adenocarcinoom zijn geïdentificeerd (8,5%).

De term “pre-maligne ano-genitale laesies” in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige Intra-epitheliale Neoplasie van de cervix (CIN2/3), hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vulva (VIN2/3), hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vagina (VaIN2/3) en hooggradige anale intraepitheliale neoplasie (AIN 2/3).

Klinische onderzoeken

Klinische werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar

De werkzaamheid van Cervarix werd beoordeeld in twee gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase II en fase III klinische onderzoeken waarin in totaal 19.778 vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar waren geïncludeerd.

In het fase II onderzoek (studie 001/007) werden uitsluitend vrouwen geïncludeerd die:

- negatief waren getest op oncogeen HPV-DNA typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68
- HPV-16 en HPV-18 seronegatief waren, en
- een normale cytologie hadden

Het primaire werkzaamheidseindpunt was incidentele infectie met HPV-16 en/of HPV-18. Twaalf maanden persisterende infectie werd geëvalueerd als additioneel werkzaamheidseindpunt.

In het fase III onderzoek (studie 008) werden vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht de cytologie, HPV-serologie en HPV-DNA-status bij aanvang van de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18 (HPV-16/18). Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) graad 2 en 3 (CIN2/3) en cervicaal adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken gebruikt als surrogaatmarkers voor baarmoederhalskanker. De secundaire eindpunten waren onder andere 6 en 12 maanden persisterende infectie.

Van een persisterende infectie die ten minste 6 maanden duurde, is eveneens aangetoond dat het een relevante surrogaatmarker is voor baarmoederhalskanker bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar.

Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18-infectie in een populatie niet eerder blootgesteld aan oncogene HPV-typen

Vrouwen (N=1.113) werden gevaccineerd in studie 001 en geëvalueerd voor werkzaamheid tot aan maand 27. Een subgroep vrouwen (N=776) die is gevaccineerd in studie 001 werd daarna tot aan 6,4 jaar (ongeveer 77 maanden) na de eerste dosis gevolgd in studie 007 (gemiddelde duur van 5,9 jaar). Er waren vijf gevallen van 12 maanden persisterende HPV-16/18-infectie (4 HPV-16; 1 HPV-18) in de controlegroep en één HPV-16-geval in de vaccingroep in studie 001. In studie 007 was de werkzaamheid van Cervarix tegen 12 maanden persisterende HPV-16/18-infectie 100% (95% BI: 80,5; 100). Er waren zestien gevallen van persisterende HPV-16-infectie en vijf gevallen van persisterende HPV-18-infectie, allen in de controlegroep.

In studie HPV-023 werden personen uit het Braziliaanse cohort (N = 437) van studie 001/007 gevolgd gedurende gemiddeld 8,9 jaar (standaarddeviatie 0,4 jaar) na de eerste dosis. Bij afronding van studie HPV-023 waren er geen gevallen van infectie of histopathologische laesies die zijn geassocieerd met HPV-16 of HPV-18 in de vaccingroep. In de placebogroep waren er 4 gevallen van persistente infectie van 6 maanden en 1 geval van een persistente infectie van 12 maanden. De studie was niet opgezet om een verschil tussen het vaccin en de placebogroep voor deze eindpunten aan te tonen.

Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen niet eerder blootgesteld aan HPV-16 en/of HPV-18

In studie HPV-008 werden de primaire werkzaamheidsanalyses uitgevoerd op het *According to Protocol*-cohort (ATP-cohort: inclusief vrouwen die 3 vaccindoses kregen en die DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het HPV-type dat in de analyse werd beoordeeld). In dit cohort waren vrouwen opgenomen met normale tot laaggradige cytologie bij start van de deelname en waren alleen vrouwen met een hooggradige cytologie (0,5% van de totale populatie) uitgesloten. De telling van het aantal gevallen voor het ATP-cohort startte op dag 1 na de derde dosis van het vaccin.

In totaal was 74% van de geïncludeerde vrouwen niet eerder blootgesteld aan zowel HPV-16 als HPV-18 (dit betekent DNA- negatief en seronegatief bij het begin van de deelname aan de studie).

Twee analyses van studie HPV-008 zijn uitgevoerd: een analyse bij bereikt aantal gebeurtenissen (gebeurtenissenanalyse) zodra ten minste 36 CIN2 + gevallen geassocieerd met HPV-16/18 waren aangetoond in het ATP-cohort en een analyse aan het eind van de studie.

De werkzaamheid van het vaccin ten opzichte van het primaire eindpunt CIN2+ aan het eind van de studie staat vermeld in Tabel 1. In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Cervarix beoordeeld ten opzichte van HPV-16/18-gerelateerd CIN3+.

Tabel 1: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Controle (N = 7.305)	% werkzaamheid (95% BI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen

⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin kregen, DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18)

⁽²⁾ inclusief 4 gevallen van CIN2+ en 2 gevallen van CIN3+ waarbij een ander oncogeen HPV-type in de laesie was geïdentificeerd, gelijktijdig met HPV-16 of HPV-18. Deze gevallen worden buiten de HPV-type toekenningsanalyse gehouden (zie onder de tabel).

⁽³⁾ gemiddelde follow-up 40 maanden na de derde dosis

De gebeurtenissenanalyse toonde een werkzaamheid aan van 92,9% (96,1% BI:79,9; 98,3) tegen CIN2+ en van 80% (96,1% BI: 0,3; 98,1) tegen CIN3+. Daarnaast werd statistische significante werkzaamheid van het vaccin tegen CIN2 + geassocieerd met HPV-16 en HPV-18 individueel aangetoond.

In een nader onderzoek naar de gevallen met meerdere HPV-typen werden de HPV-typen, gedetecteerd via Polymerase Chain Reaction (PCR) in ten minste één van de twee voorgaande cytologiemonsters, beoordeeld naast de typen die waren gedetecteerd in de laesies om het (de) HPV-type(n) te identificeren dat (die) waarschijnlijk verantwoordelijk was (waren) voor de laesie (HPV-type toekenning).

Deze post-hoc analyse sloot die gevallen uit (in de vaccingroep en in de controlegroep) die niet werden verondersteld causaal in verband te staan met HPV-16- of HPV-18-infecties opgelopen tijdens de studie.

Gebaseerd op de HPV-type toekennings-post-hoc-analyse was er 1 CIN2+-geval in de vaccingroep versus 92 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 98,9% (95% BI: 93,8; 100)) en geen enkel geval CIN3+ in de vaccingroep versus 22 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100% (95% BI: 81,8; 100)) in de eind-van-de-studie-analyse.

In de gebeurtenissenanalyse was de effectiviteit van het vaccin tegen CIN1 geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort 94,1% (96,1% BI:83,4;98,5). De effectiviteit van het vaccin tegen CIN1+ geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort was 91,7% (96,1% BI:82,4;96,7). In de eind-van-de-studie-analyse was de effectiviteit van het vaccin tegen CIN1 geassocieerd met HPV 16/18 waargenomen in het ATP-cohort 92,8% (95% BI: 87,1; 96,4).

In de eind-van-de-studie-analyse waren er twee gevallen van VIN2+ of VaIN2+ in de vaccingroep en zeven gevallen in de controlegroep in het ATP-cohort geassocieerd met HPV-16 of HPV-18. De power van de studie was niet groot genoeg om een verschil voor deze eindpunten aan te tonen tussen de vaccin- en de controlegroep.

De werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten (6-maanden- en 12-maanden-persisterende infectie) geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort aan het eind van de studie wordt in Tabel 2 weergegeven.

Tabel 2: werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix (N=7.338)	Controle (N=7.305)	% werkzaamheid (95% BI)
	n/N	n/N	
6 maanden persisterende infectie	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
12 maanden persisterende infectie	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen
⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin hadden gekregen, die DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18)
⁽²⁾ gemiddelde follow-up 40 maanden na de derde dosis

De werkzaamheidsresultaten in de gebeurtenissenanalyse waren 94,3% (96,1% BI:91,5; 96,3) tegen persistente infectie van 6 maanden en 91,4% (96,1% BI: 89,4; 95,4) tegen persistente infectie van 12 maanden.

Werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen met een aangetoonde HPV-16- of HPV-18-infectie bij de start van de deelname aan de studie.

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekten veroorzaakt door de HPV-vaccintypen waarvoor personen HPV-DNA-positief waren aan het begin van de studie. De personen die voor de vaccinatie al geïnfecteerd waren (HPV-DNA-positief) met één van de vaccingereleerde HPV-vaccintypen werden echter wel beschermd voor klinische ziekte veroorzaakt door het andere HPV-vaccintype.

Werkzaamheid tegen HPV-typen 16 en 18 bij vrouwen met en zonder eerdere infectie of ziekte.

Het *Total Vaccinated Cohort* (TVC) omvatte alle personen die ten minste één dosis van het vaccin hadden gekregen, ongeacht hun HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van het onderzoek. Dit cohort omvatte vrouwen met of zonder huidige en/of eerdere HPV-infectie. De telling van het aantal gevallen voor de TVC startte op dag 1 na de eerste dosis.

De schattingen van de werkzaamheid zijn lager in de TVC aangezien dit cohort vrouwen omvatte met reeds aanwezige infecties/laesies, waarvan niet wordt verwacht dat ze door Cervarix beïnvloed zullen worden.

De TVC benadert de algemene populatie vrouwen in de leeftijdscategorie van 15-25 jaar oud.

De werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in de TVC aan het eind van de studie wordt weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 eindpunt	TVC ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Controle (N = 8.708)	% werkzaamheid (95% BI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen
⁽¹⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis van het vaccin hebben gekregen) ongeacht de HPV-DNA-status, cytologie en serostatus bij het begin van de deelname. Dit cohort omvat vrouwen met reeds aanwezig infecties/laesies.
⁽²⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

De werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten (6 maanden en 12 maanden persisterende infectie) geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in TVC aan het eind van de studie wordt weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten geassocieerd met HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 eindpunt	TVC ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% werkzaamheid (95% BI)
	n/N	n/N	
6 maanden persisterende infectie	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6;64,8)
12 maanden persisterende infectie	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7;62,8)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen
⁽¹⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis vaccin hebben gekregen) ongeacht HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van de deelname.
⁽²⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

Gehele effect van het vaccin op cervicale HPV-ziektelast

In studie HPV-008 werd de incidentie van hooggradige cervix-laesies vergeleken tussen de placebo- en de vaccingroep ongeacht het HPV-DNA-type in de laesie. In de TVC- en TVC-naïeve cohorten werd de werkzaamheid van het vaccin aangetoond tegen hooggradige cervix-laesies aan het eind van de studie (Tabel 5).

Het TVC-naïeve cohort is een subset van de TVC, waarin vrouwen zijn geïncludeerd met een normale cytologie, en die HPV-DNA-negatief waren voor 14 oncogene HPV-typen en seronegatief voor HPV-16 en HPV-18 aan het begin van de deelname.

Tabel 5: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies ongeacht het HPV-DNA-type in de laesie

	Eind-van-de-studie-analyse ⁽³⁾				
	Cervarix		Controle		% werkzaamheid (95% BI)
	N	gevallen	N	gevallen	
CIN2+					
TVC-naïef ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9 (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1 (22,2;42,6)
CIN3 +					
TVC-naïef ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2 (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6 (28,8;58,7)
N = aantal personen geïncludeerd in elke groep					
⁽¹⁾ TVC-naïef: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis vaccin hebben gekregen) met een normale cytologie die HPV-DNA-negatief waren voor 14 oncogene HPV-typen en seronegatief voor HPV-16 en HPV-18 aan het begin van de deelname.					
⁽²⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis van het vaccin hebben gekregen) ongeacht HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van de deelname.					
⁽³⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis					

In de analyse aan het eind van de studie vermindert Cervarix het aantal definitieve cervixtherapieprocedures (waaronder de zogenaamde *loop electrosurgical excision procedure* [LEEP], *cold-knife Cone*, en laserprocedures) met 70,2% (95% BI: 57,8; 79,3) in TVC-naïeve patiënten en met 33,2% (95% BI: 20,8; 43,7) in TVC-positieve patiënten.

Kruisbescherming

De kruisbescherming van Cervarix tegen histopathologische en virologische eindpunten (aanhoudende infectie) is in studie HPV-008 beoordeeld voor 12 niet-vaccin oncogene HPV-typen. De studie was niet voldoende gepowered om de effectiviteit te bepalen tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-typen. De analyse van het primaire eindpunt werd verstoord door multiële co-infecties van de CIN2+ laesies. In tegenstelling tot histopathologische eindpunten zijn de virologische eindpunten minder verstoord door multiële infecties.

HPV-31, -33 en -45 lieten een consistente kruisbescherming zien op de eindpunten persisterende-infectie-van-6 maanden en CIN2+ in alle studiecohorten.

De werkzaamheid van het vaccin aan het eind van de studie tegen een 6-maanden-persisterende infectie en CIN2+ geassocieerd met individuele niet-vaccin-oncogene HPV-typen wordt weergegeven in Tabel 6 (ATP-cohort).

Tabel 6: werkzaamheid van het vaccin voor niet-vaccin- oncogene HPV-typen

ATP ⁽¹⁾						
HPV type	6-maanden-persisterende-infectie			CIN2+		
	Cervarix	Controle	%	Cervarix	Controle	%
	n	n	Werkzaamheid (95% BI)	n	n	Werkzaamheid (95% BI)
HPV-16 gerelateerde typen (A9 stammen)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 gerelateerde typen (A7 stammen)						
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)
Andere typen						
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= aantal gevallen						
⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin hebben gekregen en DNA-negatief waren op maand 0 en op maand 6 voor het relevante HPV-type.						
De limieten van het betrouwbaarheidsinterval rond de vaccinwerkzaamheid zijn berekend. Indien de waarde nul wordt geïnccludeerd, d.w.z. wanneer de ondergrens van het BI <0 is, dan wordt de werkzaamheid als niet statistisch significant beschouwd.						
De werkzaamheid tegen CIN3 is alleen aangetoond voor HPV-31. Er is geen bewijs van bescherming tegen AIS van de andere typen HPV.						

Klinische werkzaamheid bij vrouwen van 26 jaar en ouder

De werkzaamheid van Cervarix werd beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek (HPV-015) waarin in totaal 5.778 vrouwen van 26 tot 72 jaar oud deelnamen (mediaan: 37,0 jaar oud). De studie werd uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika, Pacifisch Azië en Europa. Een eindanalyse werd uitgevoerd bij het afsluiten van het onderzoek, 7 jaar na de eerste vaccinatie.

Het primaire eindpunt was een combinatie van een virologisch en een histopathologisch eindpunt: aan HPV-16/18 gerelateerde 6 maanden durende infectiepersistentie en/of CIN1+. De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op het ATP-cohort voor werkzaamheid en het TVC. Deze omvatten een subgroep tot 15% van de vrouwen met een voorgeschiedenis van HPV-geassocieerde infectie of ziekte (gedefinieerd als twee of meer opeenvolgende afwijkende uitstrijkjes, een afwijkende colposcopie, of een biopsie of behandeling van de cervix na een afwijkende uitslag van het uitstrijkje of de colposcopie). Inclusie van deze subgroep maakte beoordeling mogelijk van de profylactische werkzaamheid in een populatie waarvan wordt aangenomen dat het een weergave van de

werkelijkheid is, aangezien de doelgroep van cervicale screening over het algemeen wordt gevormd door de leeftijdsgroep volwassen vrouwen.

De werkzaamheid van het vaccin bij het afsluiten van het onderzoek is samengevat in de volgende tabel.

Er is geen bewijs of preventie van aanhoudende infectie die ten minste 6 maanden duurt, een relevante surrogaatmarker vormt voor de preventie van baarmoederhalskanker bij vrouwen van 26 jaar en ouder.

Tabel 7: Werkzaamheid van het vaccin bij het afsluiten van onderzoek HPV-015

Eindpunt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (96,2% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (96,2% BI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI en/of CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (< 0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (< 0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI bij personen die alleen bij baseline seropositief waren	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3; 60,4)
Kruisbeschermende werkzaamheid						
HPV-31 6MPI	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (< 0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7; 84,1)
N= aantal personen in elke groep n= aantal personen dat ten minste één gebeurtenis heeft gemeld in elke groep 6M PI = 6-maanden aanhoudende infectie BI = Betrouwbaarheidsinterval ASC-US= Atypische cellen van onbepaalde betekenis (afwijkende cytologie) ⁽¹⁾ 3 doses vaccin, DNA-negatief en seronegatief bij maand 0 (tenzij gespecificeerd) en DNA-negatief bij maand 6 voor de relevante HPV-typen (HPV-16 en/of HPV-18) ⁽²⁾ ten minste één dosis vaccin, onafhankelijk van HPV DNA en serostatus (tenzij gespecificeerd) bij maand 0. Omvat 15% van de personen met een voorgeschiedenis van HPV-ziekte/infectie						

Werkzaamheid tegen \geq ASC-US (afwijkende cytologie) geassocieerd met oncogene non-vaccintypes was 37,2% (96,2% BI [21,3; 50,1]) (ATP).

Werkzaamheid tegen CIN1+ ongeacht het HPV-type gedetecteerd in de laesie was 22,9% (96,2% BI [4,8; 37,7]) (TVC).

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekte veroorzaakt door HPV bij personen van 25 jaar en ouder die DNA-positief waren en/of met een afwijkende cytologie bij start van de deelname aan het onderzoek.

Immunogeniciteit

Immuunrespons op Cervarix na een primair vaccinatieregime

Er is voor HPV-vaccins geen correlatie bekend tussen minimale antilichaamwaarden en bescherming tegen CIN 2 of 3 of tegen persisterende infectie geassocieerd met HPV-typen uit het vaccin.

De antilichaamrespons op HPV-16 en HPV-18 werd gemeten met behulp van een typespecifieke gerichte ELISA-test (versie 2, MedImmune methodologie, gemodificeerd door GSK) die een correlatie vertoonde met de pseudovirion-gebaseerde neutralisatietest (PBNA).

De immunogeniciteit geïnduceerd door drie doses Cervarix werd geëvalueerd bij 5.465 meisjes en vrouwen in de leeftijd van 9 tot en met 55 jaar en meer dan 800 jongens en mannen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar.

In klinische onderzoeken was één maand na de derde dosis meer dan 99% van de aanvankelijk seronegatieve personen seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18. Vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) lagen ruim boven de titers die werden waargenomen bij vrouwen die eerder geïnfecteerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard (natuurlijke infectie). Oorspronkelijk seropositieve en seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

Persistentie van immuunrespons op Cervarix

In studie 001/007, uitgevoerd bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar oud op het tijdstip van vaccinatie, werd de immuunrespons tegen HPV-16 en HPV-18 tot 76 maanden na toediening van de eerste dosis geëvalueerd. In studie 023 (een subset van studie 001/007) werd de immuunrespons verder geëvalueerd tot 113 maanden. Van 92 personen uit de vaccingroep zijn immunogeniciteitsdata bekend van het [M107-M113] interval na de eerste vaccindosis, met een mediane follow-up van 8,9 jaar. Van deze personen was 100% (95% BI: 96,1-100) seropositief gebleven voor HPV-16 en HPV-18 in de ELISA-test.

De vaccingeïnduceerde IgG GMT's voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikten de hoogste waarde in maand zeven en namen daarna af totdat een plateauwaarde bereikt werd vanaf maand 18 tot aan het [M107-M113] interval. De met ELISA gemeten GMT's waren voor zowel HPV-16 als HPV-18 nog steeds minstens 10 maal hoger dan de met ELISA gemeten GMT's die werden gevonden bij vrouwen die een natuurlijke HPV-infectie hadden geklaard.

In studie 008 was de immunogeniciteit tot maand 48 vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen in studie 001. Een vergelijkbaar kinetisch profiel werd waargenomen met de neutraliserende antilichamen.

In een ander klinisch onderzoek (studie 014) dat werd uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 55 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor HPV-typen 16 en 18 na de derde dosis (in maand zeven). De GMT's waren echter lager bij vrouwen ouder dan 25 jaar. In het uitbreidingsonderzoek HPV-060 werden gedurende maximaal 10 jaar 470 personen gevolgd (142 tussen 15 en 25 jaar oud, 172 tussen 26 en 45 jaar oud en 156 tussen 46 en 55 jaar oud) die het HPV-014 onderzoek hadden afgerond en die het 3-dosesschema hadden gekregen. Tien jaar na toediening van de eerste dosis was 100% van de personen uit de groep van 15-25 jaar oud, 99,2% van de personen uit de groep van 26-45 jaar oud en 96,3% van de personen in de groep van 46-55 jaar oud nog steeds seropositief voor HPV-16, en respectievelijk 99,2%, 93,7% en 83,8% voor HPV-18. In alle leeftijdsgroepen bleven de GMT's ten minste 5- tot 32-voudig voor HPV-16 en 3- tot 14-voudig voor HPV-18 boven de GMT's die werden bereikt bij vrouwen die hersteld waren van een natuurlijke infectie voor beide antigenen.

Bewijs van anamneserespons (immuungeheugen)

In studie 024 (een onderdeel van studie 001/007) werd een challenge-dosering van Cervarix toegediend aan 65 personen met een gemiddeld interval van 6,8 jaar na de toediening van de eerste vaccindosis. Er werd een anamnese-immuunrespons op HPV-16 en HPV-18 (gemeten via ELISA)

waargenomen één week en één maand na de challenge-dosering. Eén maand na deze dosis overschreden de GMT's de doses waargenomen bij één maand na de primaire 3-doseringen vaccinatie.

Overbrugging van de werkzaamheid van Cervarix van jonge volwassen vrouwen naar adolescenten.

Uit een gepoolde analyse (HPV-029, -30 & -48) bleek dat bij 99,7% en 100% van de meisjes van 9 jaar seroconversie plaats had gevonden voor respectievelijk HPV typen 16 en 18 na de derde dosis (op maand 7). De GMT's waren minimaal 1,4 en 2,4 maal hoger vergeleken met meisjes en vrouwen in de leeftijd van respectievelijk 10 tot 14 en 15 tot 25 jaar oud.

In twee klinische onderzoeken (HPV-012 & -013) die werden uitgevoerd bij meisjes in de leeftijd van 10 tot en met 14 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18 na de derde dosis (in maand zeven), met GMT's die minstens tweemaal hoger waren in vergelijking met vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar.

In klinische onderzoeken (HPV-070 en HPV-048) die werden uitgevoerd bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud die een 2-dosisschema kregen (0, 6 maanden of 0, 12 maanden) en jonge vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud die Cervarix kregen volgens het standaard 0-, 1- en 6-maandenschema, vertoonden alle personen een seroconversie voor beide HPV-typen, 16 en 18, een maand na de tweede dosis. De immunorespons na 2 doses bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud was niet inferieur ten opzichte van de respons na 3 doses bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud.

Op basis van deze immunogeniciteitsgegevens wordt de werkzaamheid van Cervarix bij de leeftijdsgroep van 9 tot 14 jaar afgeleid.

Duur van de immunorespons bij vrouwen van 26 jaar en ouder

In het fase III-onderzoek (HPV-015) bij vrouwen van 26 jaar en ouder trad bij alle personen één maand na de derde dosis seroconversie op. Na 84 maanden, dat wil zeggen 78 maanden nadat het volledige vaccinatieschema was afgerond, bleven respectievelijk 99,3% en 95,9% van de initieel seronegatieve vrouwen seropositief voor anti-HPV-16- en anti-HPV-18-antilichamen. Alle initieel seropositieve vrouwen bleven seropositief voor zowel anti-HPV-16- als anti-HPV-18-antilichamen. Antilichaamtiteren waren het hoogst in maand 7, namen daarna geleidelijk af tot maand 18 en stabiliseerden op een plateau tot aan maand 84.

Immunogeniciteit bij jongens en mannen van 10 tot 18 jaar oud

Immunogeniciteit bij mannen is beoordeeld in twee klinische onderzoeken, HPV-011 (n=173) en HPV-040 (n=556). De gegevens laten een vergelijkbare immunogeniciteit zien bij mannen en vrouwen. In studie HPV-011 seroconverteerden alle personen naar zowel HPV-16 als -18 en de GMT-waarden waren niet inferieur aan de waarden die zijn waargenomen bij vrouwen van 15 tot 25 jaar oud in studie HPV-012.

Overbrugging van klinische werkzaamheid tegen anale laesies en kankers

Er zijn geen werkzaamheidsstudies uitgevoerd met Cervarix naar het effect van het vaccin tegen anale premaligne laesies. Studies die zijn uitgevoerd bij meisjes van 9 tot 14 jaar oud (studie HPV-071) en bij vrouwen van 18 tot 45 jaar oud (studie HPV-010) hebben echter consequent een hogere immunorespons laten zien bij Cervarix dan bij het vergelijkbare vaccin, waarvoor de werkzaamheidsgegevens tegen anale premaligne laesies sluitend zijn en bescherming hebben aangetoond.

Immunogeniciteit bij hiv-geïnfecteerde vrouwen

In studie HPV-020, uitgevoerd in Zuid-Afrika, kregen 22 hiv-naïeve en 42 hiv-geïnfecteerde personen (WHO klinisch stadium 1; ATP-cohort voor immunogeniciteit) Cervarix. Alle personen waren seropositief in de ELISA-test voor zowel HPV-16 als -18 een maand na de derde dosis (in maand 7) en

de seropositiviteit voor HPV-16 en -18 was nog steeds aanwezig in maand 12. De GMT's leken lager te zijn in de groep met hiv-infectie (niet overlappend 95% betrouwbaarheidsinterval). De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Functionele antilichamen zijn niet bepaald. Er zijn geen gegevens over de bescherming tegen aanhoudende infectie of premaligne laesies onder hiv-geïnfecteerde vrouwen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij acute en herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid, embryo-foetale en postnatale toxiciteit (tot aan het einde van de lactatieperiode).

Serologische gegevens wijzen op een overdracht van antilichamen tegen HPV-16 en HPV-18 via de melk tijdens de lactatieperiode bij ratten. Het is echter niet bekend of de vaccingeïnduceerde antilichamen ook bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride (NaCl)
natriumdihydrogenfosfaatdihydraat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Cervarix dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald.

Stabiliteitsgegevens tonen echter aan dat Cervarix buiten de koelkast tot drie dagen stabiel blijft bij een temperatuur van 8°C-25°C of tot 1 dag bij een temperatuur van 25°C-37°C. Indien het vaccin aan het eind van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) voor één dosering met een stop (butylrubber).

Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij bewaring van de injectieflacon kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatant. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de injectieflacon, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk.

Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007.

Datum van laatste verlenging: 17 september 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie, multidosering
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Humaan papillomavirus ¹ type 16-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram

¹Humaan papillomavirus = HPV

²ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ³	50 microgram
---	--------------

³ geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ in totaal
---	--

⁴L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's), door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen afkomstig van *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

Dit is een multidoseringscontainer. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doseringen per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cervarix is een vaccin voor gebruik vanaf de leeftijd van negen jaar voor de preventie van premaligne ano-genitale laesies (van de cervix, vulva, vagina en anus) en baarmoederhalskanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene humane papillomavirustypen (HPV). Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de data die deze indicatie ondersteunen.

Cervarix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het vaccinatieschema is afhankelijk van de leeftijd van degene die gevaccineerd wordt.

Leeftijd ten tijde van eerste injectie	Immunisatie en schema
9 tot en met 14 jaar*	Twee doses van elk 0,5 ml. De tweede dosis wordt tussen 5 en 13 maanden na de eerste dosis gegeven.
15 jaar en ouder	Drie doses van elk 0,5 ml bij 0, 1 en 6 maanden.**

*Indien de tweede dosis vaccin wordt toegediend binnen 5 maanden na de eerste dosis, moet er altijd een derde dosis worden toegediend.

**Wanneer flexibiliteit van het vaccinatieschema nodig is, mag de tweede dosis tussen 1 en 2,5 maand na de eerste dosis worden toegediend en de derde dosis tussen 5 en 12 maanden na de eerste dosis.

De noodzaak van een booster dosis werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix krijgen toegediend, de vaccinatieluur met Cervarix afmaken (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten (kinderen jonger dan 9 jaar oud)

Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 jaar omdat in deze leeftijdsgroep onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en immunogeniciteit.

Wijze van toediening

Cervarix is bestemd voor intramusculaire injectie in de deltapier (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

Cervarix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix (zie rubriek 4.4).

Indien Cervarix gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, met name bij adolescenten, door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische symptomen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Toediening van Cervarix moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ernstige met koorts gepaard gaande ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, is echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

Het vaccin mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix.

Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Cervarix met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

Cervarix zal alleen tegen ziekten beschermen die worden veroorzaakt door HPV-typen 16 en 18 en in zekere mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door andere gerelateerde oncogene HPV-typen (zie rubriek 5.1). Vandaar dat adequate voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen gebruikt moeten blijven worden.

Het vaccin is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of een reeds bestaande klinische ziekte. Er is van het vaccin niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is geïndiceerd voor de behandeling van baarmoederhalskanker of cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Ook is het niet bedoeld ter voorkoming van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies of bestaande HPV-infecties met vaccin- of niet-vaccintypen (zie rubriek 5.1 “Werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen met een aangetoonde HPV-16- of HPV-18-infectie bij de start van de deelname aan de studie”).

Vaccinatie is geen vervanging voor routinematige baarmoederhalscontrole. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Cervarix geen bescherming biedt tegen elk HPV-type, noch tegen bestaande HPV-infectie, blijft routinematige baarmoederhalscontrole van levensbelang en moet dit de nationale richtlijnen volgen.

De volledige duur van de bescherming is nog niet definitief vastgesteld. Het tijdstip en de noodzaak voor boostervaccinatie(s) is niet vastgesteld.

Uitgezonderd personen die geïnfecteerd zijn met het asymptomatische humane immunodeficiëntievirus (hiv), over wie beperkte immunogeniciteitsgegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1), zijn er geen gegevens over het gebruik van Cervarix bij personen met een verminderde immuunrespons, zoals patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan. Zoals bij andere vaccins is het mogelijk dat bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid die de onderlinge uitwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten van deelname die minder dan drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of bloedproducten hadden ontvangen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd boostervaccin dat difterie(d), tetanus(T), pertussis [acellulaire component](pa) met of zonder geïnactiveerde poliomyelitis (IPV) (dTpa, dTpa-IPV vaccins) bevat, zonder een klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons op de individuele antigenen.

De opeenvolgende toediening van gecombineerd dTpa-IPV gevolgd door Cervarix een maand later leidt tot lagere geometrisch gemiddelde titers (GMT) van anti-HPV-16 en anti-HPV-18 dan bij Cervarix alleen. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend.

Cervarix kan tegelijkertijd worden toegediend met een gecombineerd hepatitis-A- (geïnactiveerd) en hepatitis-B-(rDNA)-vaccin (Twinrix) of met een hepatitis-B-(rDNA)-vaccin (Engerix B). Toediening van Cervarix tegelijkertijd met Twinrix heeft geen klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons tegen HPV en hepatitis-A-antigenen aangetoond. De geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties anti-HBs waren significant lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze uitkomst is niet bekend, omdat het percentage seroprotectie onveranderd blijft. Het aantal personen dat een anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bereikte was 98,3% bij gelijktijdige vaccinatie en 100% voor Twinrix-toediening alleen. Vergelijkbare resultaten zijn waargenomen na toediening van Cervarix samen met Engerix B, waarbij bij 97,9% van de personen anti-HBs van ≥ 10 mIU/ml werden bereikt, vergeleken met 100% na toediening van alleen Engerix B.

Indien Cervarix gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptie

In klinische studies gebruikte ongeveer 60% van de vrouwen die Cervarix toegediend kregen hormonale anticonceptie. Er is geen bewijs dat het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen de werkzaamheid van Cervarix beïnvloedt.

Gebruik in combinatie met systemische immunosuppressiva

Zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Gegevens verzameld bij zwangere vrouwen in het kader van zwangerschapsregisters, epidemiologische studies en onbedoelde blootstelling tijdens klinische onderzoeken zijn onvoldoende om te kunnen concluderen of vaccinatie met Cervarix het risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten, waaronder spontane abortussen, beïnvloedt. Er werden echter in totaal wel 10.476 zwangerschappen gerapporteerd tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma, waaronder 5.387 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in specifieke zwangerschapsuitkomsten (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen de behandelgroepen.

Studies bij dieren geven geen indicatie voor een direct of indirect schadelijk effect op vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel wordt aangeraden om het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap te vermijden. Vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden, wordt geadviseerd om de vaccinatie uit te stellen of te onderbreken totdat de zwangerschap is volbracht.

Borstvoeding

De gevolgen voor kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die Cervarix krijgen toegediend, werd niet in klinische onderzoeken onderzocht.

Cervarix mag tijdens borstvoeding uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de bijwerkingen genoemd in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud was op het tijdstip van inclusie) werden geïncubeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 vrouwen, terwijl 13.811 vrouwen een controlemiddel kregen. Deze personen werden gedurende de gehele onderzoeksperiode gevolgd op ernstige bijwerkingen. Een vooraf gedefinieerde subset personen (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786) werd gedurende 30 dagen na elke injectie gevolgd op bijwerkingen. In twee klinische onderzoeken waarin mannen tussen 10 en 18 jaar oud werden geïncubeerd kregen 2.617 mannen Cervarix en zij werden gevolgd middels actieve veiligheidsbewaking.

De meest waargenomen bijwerking na toediening van het vaccin was pijn op de plaats van injectie. Deze bijwerking kwam voor na 78% van alle doses. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig-ernstig en niet langdurig.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die ten minste als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie kunnen worden beschouwd, zijn naar frequentie ingedeeld.

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	bovenste luchtweginfectie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	gastro-intestinale symptomen waaronder nausea, braken, diarree en buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	jeuk/pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	zeer vaak	myalgie
	vaak	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	injectieplaatsreacties zoals pijn, roodheid, zwelling; vermoeidheid
	vaak	koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	soms	andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie
Postmarketinggegevens		

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	niet bekend*	lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend*	allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties), angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	niet bekend*	syncope of vasovagale reacties op injectie, soms gepaard met tonisch-klonische bewegingen (zie rubriek 4.4)

* Omdat deze bijwerkingen spontaan zijn gerapporteerd, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie.

In klinische onderzoeken is een vergelijkbaar veiligheidsprofiel waargenomen bij personen met een bestaande of eerder doorgemaakte HPV-infectie vergeleken met personen die negatief zijn voor oncogeen HPV-DNA of seronegatief zijn voor HPV-16- en HPV-18-antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, Papillomavirusvaccins, ATC-code: J07BM02

Werkingsmechanisme

Cervarix is een geadjuvanteerd, niet-infectieus recombinant vaccin bereid uit sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capsid-eiwit van oncogene HPV-typen 16 en 18. Aangezien de VLP's geen viraal DNA bevatten, kunnen zij geen cellen infecteren, zich niet reproduceren en geen ziekte veroorzaken. Studies bij dieren hebben aangetoond dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins grotendeels tot stand wordt gebracht door de ontwikkeling van een humorale immunrespons.

Naar schatting wordt ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker, 90% van de anale kankers, 70% van de gevallen van HPV-gerelateerde hooggradige intraepitheliale neoplasie van vulva en vagina en 78% van de HPV-gerelateerde hooggradige anale (AIN 2/3) intraepitheliale neoplasie veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18. Andere oncogene HPV-typen kunnen eveneens ano-genitale kankers veroorzaken (ongeveer 30%). HPV-45, -31 en -33 zijn de drie niet-vaccin HPV-typen die het vaakst bij squameus cervixcarcinoom (12,1%) en adenocarcinoom zijn geïdentificeerd (8,5%).

De term "pre-maligne ano-genitale laesies" in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige Intraepitheliale Neoplasie van de cervix (CIN2/3), hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vulva (VIN2/3), hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vagina (VaIN2/3) en hooggradige anale intraepitheliale neoplasie (AIN 2/3).

Klinische onderzoeken

Klinische werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar

De werkzaamheid van Cervarix werd beoordeeld in twee gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase II en fase III klinische onderzoeken waarin in totaal 19.778 vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar waren geïncludeerd.

In het fase II onderzoek (studie 001/007) werden uitsluitend vrouwen geïncludeerd die:

- negatief waren getest op oncogeen HPV-DNA typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68
- HPV-16 en HPV-18 seronegatief waren, en
- een normale cytologie hadden

Het primaire werkzaamheidseindpunt was incidentele infectie met HPV-16 en/of HPV-18. Twaalf maanden persisterende infectie werd geëvalueerd als additioneel werkzaamheidseindpunt.

In het fase III onderzoek (studie 008) werden vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht de cytologie, HPV-serologie en HPV-DNA-status bij aanvang van de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18 (HPV-16/18). Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) graad 2 en 3 (CIN2/3) en cervicaal adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken gebruikt als surrogaatmarkers voor baarmoederhalskanker. De secundaire eindpunten waren onder andere 6 en 12 maanden persisterende infectie.

Van een persisterende infectie die ten minste 6 maanden duurde, is eveneens aangetoond dat het een relevante surrogaatmarker is voor baarmoederhalskanker bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar.

Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18-infectie in een populatie niet eerder blootgesteld aan oncogene HPV-typen

Vrouwen (N=1.113) werden gevaccineerd in studie 001 en geëvalueerd voor werkzaamheid tot aan maand 27. Een subgroep vrouwen (N=776) die is gevaccineerd in studie 001 werd daarna tot aan 6,4 jaar (ongeveer 77 maanden) na de eerste dosis gevolgd in studie 007 (gemiddelde duur van 5,9 jaar). Er waren vijf gevallen van 12 maanden persisterende HPV-16/18-infectie (4 HPV-16; 1 HPV-18) in de controlegroep en één HPV-16-geval in de vaccingroep in studie 001. In studie 007 was de werkzaamheid van Cervarix tegen 12 maanden persisterende HPV-16/18-infectie 100% (95% BI: 80,5; 100). Er waren zestien gevallen van persisterende HPV-16-infectie en vijf gevallen van persisterende HPV-18-infectie, allen in de controlegroep.

In studie HPV-023 werden personen uit het Braziliaanse cohort (N = 437) van studie 001/007 gevolgd gedurende gemiddeld 8,9 jaar (standaarddeviatie 0,4 jaar) na de eerste dosis. Bij afronding van studie HPV-023 waren er geen gevallen van infectie of histopathologische laesies die zijn geassocieerd met HPV-16 of HPV-18 in de vaccingroep. In de placebogroep waren er 4 gevallen van persistente infectie van 6 maanden en 1 geval van een persistente infectie van 12 maanden. De studie was niet opgezet om een verschil tussen het vaccin en de placebogroep voor deze eindpunten aan te tonen.

Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen niet eerder blootgesteld aan HPV-16 en/of HPV-18

In studie HPV-008 werden de primaire werkzaamheidsanalyses uitgevoerd op het *According to Protocol*-cohort (ATP-cohort: inclusief vrouwen die 3 vaccindoses kregen en die DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het HPV-type dat in de analyse werd beoordeeld). In dit cohort waren vrouwen opgenomen met normale tot laaggradige cytologie bij start van de deelname en waren alleen vrouwen met een hooggradige cytologie (0,5% van de totale populatie) uitgesloten. De telling van het aantal gevallen voor het ATP-cohort startte op dag 1 na de derde dosis van het vaccin.

In totaal was 74% van de geïncludeerde vrouwen niet eerder blootgesteld aan zowel HPV-16 als HPV-18 (dit betekent DNA- negatief en seronegatief bij het begin van de deelname aan de studie).

Twee analyses van studie HPV-008 zijn uitgevoerd: een analyse bij bereikt aantal gebeurtenissen (gebeurtenissenanalyse) zodra ten minste 36 CIN2+ gevallen geassocieerd met HPV-16/18 waren aangetoond in het ATP-cohort en een analyse aan het eind van de studie.

De werkzaamheid van het vaccin ten opzichte van het primaire eindpunt CIN2+ aan het eind van de studie staat vermeld in Tabel 1. In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Cervarix beoordeeld ten opzichte van HPV-16/18-gerelateerd CIN3+.

Tabel 1: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Controle (N = 7.305)	% werkzaamheid (95% BI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen

⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin kregen, DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18)

⁽²⁾ inclusief 4 gevallen van CIN2+ en 2 gevallen van CIN3+ waarbij een ander oncogeen HPV-type in de laesie was geïdentificeerd, gelijktijdig met HPV-16 of HPV-18. Deze gevallen worden buiten de HPV-type toekenningsanalyse gehouden (zie onder de tabel).

⁽³⁾ gemiddelde follow-up 40 maanden na de derde dosis

De gebeurtenissenanalyse toonde een werkzaamheid aan van 92,9% (96,1% BI:79,9; 98,3) tegen CIN2+ en van 80% (96,1% BI: 0,3; 98,1) tegen CIN3+. Daarnaast werd statistische significante werkzaamheid van het vaccin tegen CIN2 + geassocieerd met HPV-16 en HPV-18 individueel aangetoond.

In een nader onderzoek naar de gevallen met meerdere HPV-typen werden de HPV-typen gedetecteerd via Polymerase Chain Reaction (PCR) in ten minste één van de twee voorgaande cytologiemonsters beoordeeld naast de typen die waren gedetecteerd in de laesies om het (de) HPV-type(n) te identificeren dat (die) waarschijnlijk verantwoordelijk was (waren) voor de laesie (HPV-type toekenning).

Deze post-hoc analyse sloot die gevallen uit (in de vaccingroep en in de controlegroep) die niet werden verondersteld causaal in verband te staan met HPV-16- of HPV-18-infecties opgelopen tijdens de studie.

Gebaseerd op de HPV-type toekennings-post-hoc-analyse was er 1 CIN2+-geval in de vaccingroep versus 92 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 98,9% (95% BI: 93,8; 100)) en geen enkel geval CIN3+ in de vaccingroep versus 22 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100% (95% BI: 81,8; 100)) in de eind-van-de-studie-analyse.

In de gebeurtenissenanalyse was de effectiviteit van het vaccin tegen CIN1 geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort 94,1% (96,1% BI:83,4;98,5). De effectiviteit van het vaccin tegen CIN1+ geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort was 91,7% (96,1% BI:82,4;96,7). In de eind-van-de-studie-analyse was de effectiviteit van het vaccin tegen CIN1 geassocieerd met HPV 16/18 waargenomen in het ATP-cohort 92,8% (95% BI: 87,1; 96,4).

In de eind-van-de-studie-analyse waren er twee gevallen van VIN2+ of VaIN2+ in de vaccingroep en zeven gevallen in de controlegroep in het ATP-cohort geassocieerd met HPV-16 of HPV-18. De power van de studie was niet groot genoeg om een verschil voor deze eindpunten aan te tonen tussen de vaccin- en de controlegroep.

De werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten (6-maanden- en 12-maanden-persisterende infectie) geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort aan het eind van de studie wordt in Tabel 2 weergegeven.

Tabel 2: werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix (N=7.338)	Controle (N=7.305)	% werkzaamheid (95% BI)
	n/N	n/N	
6 maanden persisterende infectie	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
12 maanden persisterende infectie	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)
N = aantal personen geïncludeerd in elke groep n = aantal gevallen ⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin hadden gekregen, die DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18) ⁽²⁾ gemiddelde follow-up 40 maanden na de derde dosis			

De werkzaamheidsresultaten in de gebeurtenissenanalyse waren 94,3% (96,1% BI:91,5; 96,3) tegen persistente infectie van 6 maanden en 91,4% (96,1% BI: 89,4; 95,4) tegen persistente infectie van 12 maanden.

Werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen met een aangetoonde HPV-16- of HPV-18-infectie bij de start van de deelname aan de studie.

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekten veroorzaakt door de HPV-vaccintypen waarvoor personen HPV-DNA-positief waren aan het begin van de studie. De personen die voor de vaccinatie al geïnfecteerd waren (HPV-DNA-positief) met één van de vaccingerelateerde HPV-vaccintypen werden echter wel beschermd voor klinische ziekte veroorzaakt door het andere HPV-vaccintype.

Werkzaamheid tegen HPV-typen 16 en 18 bij vrouwen met en zonder eerdere infectie of ziekte.

Het *Total Vaccinated Cohort* (TVC) omvatte alle personen die ten minste één dosis van het vaccin hadden gekregen, ongeacht hun HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van het onderzoek. Dit cohort omvatte vrouwen met of zonder huidige en/of eerdere HPV-infectie. De telling van het aantal gevallen voor de TVC startte op dag 1 na de eerste dosis.

De schattingen van de werkzaamheid zijn lager in de TVC aangezien dit cohort vrouwen omvatte met reeds aanwezige infecties/laesies, waarvan niet wordt verwacht dat ze door Cervarix beïnvloed zullen worden.

De TVC benadert de algemene populatie vrouwen in de leeftijdscategorie van 15-25 jaar oud.

De werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in de TVC aan het eind van de studie wordt weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 eindpunt	TVC ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Controle (N = 8.708)	% werkzaamheid (95% BI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen

⁽¹⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis van het vaccin hebben gekregen) ongeacht de HPV-DNA-status, cytologie en serostatus bij het begin van de deelname. Dit cohort omvat vrouwen met reeds aanwezig infecties/laesies.

⁽²⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

De werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten (6-maanden- en 12-maanden-persisterende infectie) geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in TVC aan het eind van de studie, wordt weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten geassocieerd met HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 eindpunt	TVC ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% werkzaamheid (95% BI)
	n/N	n/N	
6 maanden persisterende infectie	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6;64,8)
12 maanden persisterende infectie	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7;62,8)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen

⁽¹⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis vaccin hebben gekregen) ongeacht HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van de deelname.

⁽²⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

Gehele effect van het vaccin op cervicale HPV-ziektelast

In studie HPV-008 werd de incidentie van hooggradige cervix-laesies vergeleken tussen de placebo- en de vaccingroep ongeacht het HPV-DNA-type in de laesie. In de TVC- en TVC-naïeve cohorten werd de werkzaamheid van het vaccin aangetoond tegen hooggradige cervix-laesies aan het eind van de studie (Tabel 5).

Het TVC-naïeve cohort is een subset van de TVC, waarin vrouwen zijn geïncludeerd met een normale cytologie, en die HPV-DNA-negatief waren voor 14 oncogene HPV-typen en seronegatief voor HPV-16 en HPV-18 aan het begin van de deelname.

Tabel 5: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies ongeacht het HPV-DNA-type in de laesie

	Eind-van-de-studie-analyse ⁽³⁾				
	Cervarix		Controle		% werkzaamheid (95% BI)
	N	gevallen	N	gevallen	
CIN2+					
TVC-naïef ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9 (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1 (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-naïef ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2 (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6 (28,8;58,7)
N = aantal personen geïncludeerd in elke groep					
⁽¹⁾ TVC-naïef: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis vaccin hebben gekregen) met een normale cytologie die HPV-DNA-negatief waren voor 14 oncogene HPV-typen en seronegatief voor HPV-16 en HPV-18 aan het begin van de deelname.					
⁽²⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis van het vaccin hebben gekregen) ongeacht HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van de deelname.					
⁽³⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis					

In de analyse aan het eind van de studie vermindert Cervarix het aantal definitieve cervixtherapieprocedures (waaronder de zogenaamde *loop electrosurgical excision procedure* [LEEP], *cold-knife Cone*, en laserprocedures) met 70,2% (95% BI: 57,8; 79,3) in TVC-naïeve patiënten en met 33,2% (95% BI: 20,8; 43,7) in TVC-positieve patiënten.

Kruisbescherming

De kruisbescherming van Cervarix tegen histopathologische en virologische eindpunten (aanhoudende infectie) is in studie HPV-008 beoordeeld voor 12 niet-vaccin oncogene HPV-typen. De studie was niet voldoende gepowered om de effectiviteit te bepalen tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-typen. De analyse van het primaire eindpunt werd verstoord door multipale co-infecties van de CIN2+ laesies. In tegenstelling tot histopathologische eindpunten zijn de virologische eindpunten minder verstoord door multipale infecties.

HPV-31, -33 en -45 lieten een consistente kruisbescherming zien op de eindpunten persisterende-infectie-van-6 maanden en CIN2+ in alle studiecogorten.

De werkzaamheid van het vaccin aan het eind van de studie tegen een 6-maanden-persisterende infectie en CIN2+ geassocieerd met individuele niet-vaccin-oncogene HPV-typen wordt weergegeven in Tabel 6 (ATP-cohort).

Tabel 6: werkzaamheid van het vaccin voor niet-vaccin oncogene HPV-typen

HPV type	ATP ⁽¹⁾					
	6-maanden-persisterende-infectie			CIN2+		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (95% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (95% BI)
	n	n		n	n	
HPV-16 gerelateerde typen (A9 stammen)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 gerelateerde typen (A7 stammen)						
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)
Andere typen						
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= aantal gevallen						
⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin hebben gekregen en DNA-negatief waren op maand 0 en op maand 6 voor het relevante HPV-type.						
De limieten van het betrouwbaarheidsinterval rond de vaccinwerkzaamheid zijn berekend. Indien de waarde nul wordt geïnccludeerd, d.w.z. wanneer de ondergrens van het BI <0 is, dan wordt de werkzaamheid als niet statistisch significant beschouwd.						
De werkzaamheid tegen CIN3 is alleen aangetoond voor HPV-31. Er is geen bewijs van bescherming tegen AIS van de andere typen HPV.						

Klinische werkzaamheid bij vrouwen van 26 jaar en ouder

De werkzaamheid van Cervarix werd beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek (HPV-015) waarin in totaal 5.778 vrouwen van 26 tot 72 jaar (mediaan: 37,0 jaar oud). De studie werd uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika, Pacifisch Azië en Europa. De eindanalyse werd uitgevoerd bij het sluiten van het onderzoek, 7 jaar na de eerste vaccinatie.

bij het afsluiten van het onderzoek, 7 jaar na de eerste vaccinatie.

Het primaire eindpunt was een combinatie van een virologisch en een histopathologisch eindpunt: aan HPV-16/18 gerelateerde 6 maanden durende infectiepersistentie en/of CIN1+. De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op het ATP-cohort voor werkzaamheid en het TVC. Deze omvatten een subgroep tot 15% van de vrouwen met een voorgeschiedenis van HPV-geassocieerde infectie of ziekte (gedefinieerd als twee of meer opeenvolgende afwijkende uitstrijkjes, een afwijkende colposcopie, of een biopsie of behandeling van de cervix na een afwijkende uitslag van het uitstrijkje of de colposcopie). Inclusie van deze subgroep maakte beoordeling mogelijk van de profylactische werkzaamheid in een populatie waarvan wordt aangenomen dat het een weergave van de

werkelijkheid is, aangezien de doelgroep van cervicale screening over het algemeen wordt gevormd door de leeftijdsgroep volwassen vrouwen.

De werkzaamheid van het vaccin bij het afsluiten van het onderzoek is samengevat in de volgende tabel.

Er is geen bewijs of preventie van aanhoudende infectie die ten minste 6 maanden duurt, een relevante surrogaatmarker vormt voor de preventie van baarmoederhalskanker bij vrouwen van 26 jaar en ouder.

Tabel 7: Werkzaamheid van het vaccin bij het afsluiten van onderzoek HPV-015

Eindpunt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (96,2% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (96,2% BI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI en/of CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (<0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI bij personen die alleen bij baseline seropositief waren	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3; 60,4)
Kruisbeschermende werkzaamheid						
HPV-31 6MPI	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7; 84,1)
N= aantal personen in elke groep n= aantal personen dat ten minste één gebeurtenis heeft gemeld in elke groep 6M PI = 6-maanden aanhoudende infectie BI = Betrouwbaarheidsinterval ASC-US= Atypische cellen van onbepaalde betekenis (afwijkende cytologie) ⁽¹⁾ 3 doses vaccin, DNA-negatief en seronegatief bij maand 0 (tenzij gespecificeerd) en DNA-negatief bij maand6 voor de relevante HPV-typen (HPV-16 en/of HPV-18) ⁽²⁾ ten minste één dosis vaccin, onafhankelijk van HPV DNA en serostatus (tenzij gespecificeerd) bij maand 0. Omvat 15% van de personen met een voorgeschiedenis van HPV-ziekte/infectie						

Werkzaamheid tegen \geq ASC-US (afwijkende cytologie) geassocieerd met oncogene non-vaccintypes was 37,2% (96,2% BI [21,3; 50,1]) (ATP).

Werkzaamheid tegen CIN1+ ongeacht het HPV-type gedetecteerd in de laesie was 22,9% (96,2% BI [4,8; 37,7]) (TVC).

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekte veroorzaakt door HPV bij personen van 25 jaar en ouder die DNA-positief waren en/of met een afwijkende cytologie bij start van de deelname aan het onderzoek.

Immunogeniciteit

Immuunrespons op Cervarix na een primair vaccinatieregime

Er is voor HPV-vaccins geen correlatie bekend tussen minimale antilichaamwaarden en bescherming tegen CIN 2 of 3 of tegen persisterende infectie geassocieerd met HPV-typen uit het vaccin.

De antilichaamrespons op HPV-16 en HPV-18 werd gemeten met behulp van een typespecifieke gerichte ELISA-test (versie 2, MedImmune methodologie, gemodificeerd door GSK) die een correlatie vertoonde met de pseudovirion-gebaseerde neutralisatietest (PBNA).

De immunogeniciteit geïnduceerd door drie doses Cervarix werd geëvalueerd bij 5.465 meisjes en vrouwen in de leeftijd van 9 tot en met 55 jaar en meer dan 800 jongens en mannen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar.

In klinische onderzoeken was één maand na de derde dosis meer dan 99% van de aanvankelijk seronegatieve personen seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18. Vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) lagen ruim boven de titers die werden waargenomen bij vrouwen die eerder geïnfecteerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard (natuurlijke infectie). Oorspronkelijk seropositieve en seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

Persistentie van immuunrespons op Cervarix

In studie 001/007, uitgevoerd bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar oud op het tijdstip van vaccinatie, werd de immuunrespons tegen HPV-16 en HPV-18 tot 76 maanden na toediening van de eerste dosis geëvalueerd. In studie 023 (een subset van studie 001/007) werd de immuunrespons verder geëvalueerd tot 113 maanden. Van 92 personen uit de vaccingroep zijn immunogeniciteitsdata bekend van het [M107-M113] interval na de eerste vaccindosis, met een mediane follow-up van 8,9 jaar. Van deze personen was 100% (95% BI: 96,1-100) seropositief gebleven voor HPV-16 en HPV-18 in de ELISA-test.

De vaccingeïnduceerde IgG GMT's voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikten de hoogste waarde in maand zeven en namen daarna af totdat een plateauwaarde bereikt werd vanaf maand 18 tot aan het [M107-M113] interval. De met ELISA gemeten GMT's waren voor zowel HPV-16 als HPV-18 nog steeds minstens 10 maal hoger dan de met ELISA gemeten GMT's die werden gevonden bij vrouwen die een natuurlijke HPV-infectie hadden geklaard.

In studie 008 was de immunogeniciteit tot maand 48 vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen in studie 001. Een vergelijkbaar kinetisch profiel werd waargenomen met de neutraliserende antilichamen.

In een ander klinisch onderzoek (studie 014) dat werd uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 55 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor HPV-typen 16 en 18 na de derde dosis (in maand zeven). De GMT's waren echter lager bij vrouwen ouder dan 25 jaar. In het uitbreidingsonderzoek HPV-060 werden gedurende maximaal 10 jaar 470 personen gevolgd (142 tussen 15 en 25 jaar oud, 172 tussen 26 en 45 jaar oud en 156 tussen 46 en 55 jaar oud) die het HPV-014 onderzoek hadden afgerond en die het 3-dosesschema hadden gekregen. Tien jaar na toediening van de eerste dosis was 100% van de personen uit de groep van 15-25 jaar oud, 99,2% van de personen uit de groep van 26-45 jaar oud en 96,3% van de personen in de groep van 46-55 jaar oud nog steeds seropositief voor HPV-16, en respectievelijk 99,2%, 93,7% en 83,8% voor HPV-18. In alle leeftijdsgroepen bleven de GMT's ten minste 5- tot 32-voudig voor HPV-16 en 3- tot 14-voudig voor HPV-18 boven de GMT's die werden bereikt bij vrouwen die hersteld waren van een natuurlijke infectie voor beide antigenen.

Bewijs van anamneserespons (immuungeheugen)

In studie 024 (een onderdeel van studie 001/007) werd een challenge-dosering van Cervarix toegediend aan 65 personen met een gemiddeld interval van 6,8 jaar na de toediening van de eerste vaccindosis. Er werd een anamnese-immuunrespons op HPV-16 en HPV-18 (gemeten via ELISA)

waargenomen één week en één maand na de challenge-dosering. Eén maand na deze dosis overschreden de GMT's de doses waargenomen bij één maand na de primaire 3-doseringen vaccinatie.

Overbrugging van de werkzaamheid van Cervarix van jonge volwassen vrouwen naar adolescenten

Uit een gepoolde analyse (HPV-029, -30 & -48) bleek dat bij 99,7% en 100% van de meisjes van 9 jaar seroconversie plaats had gevonden voor respectievelijk HPV typen 16 en 18 na de derde dosis (op maand 7). De GMT's waren minimaal 1,4 en 2,4 maal hoger vergeleken met meisjes en vrouwen in de leeftijd van respectievelijk 10 tot 14 en 15 tot 25 jaar oud.

In twee klinische onderzoeken (HPV-012 & -013) die werden uitgevoerd bij meisjes in de leeftijd van 10 tot en met 14 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18 na de derde dosis (in maand zeven), met GMT's die minstens tweemaal hoger waren in vergelijking met vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar.

In klinische onderzoeken (HPV-070 en HPV-048) die werden uitgevoerd bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud die een 2-dosisschema kregen (0, 6 maanden of 0, 12 maanden) en jonge vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud die Cervarix kregen volgens het standaard 0-, 1- en 6- maandschema, vertoonden alle personen een seroconversie voor beide HPV-typen, 16 en 18, een maand na de tweede dosis. De immunorespons na 2 doses bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud was niet inferieur ten opzichte van de respons na 3 doses bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud.

Op basis van deze immunogeniciteitsgegevens wordt de werkzaamheid van Cervarix bij de leeftijdsgroep van 9 tot 14 jaar afgeleid.

Duur van de immunorespons bij vrouwen van 26 jaar en ouder

In de fase III studie (HPV-015) bij vrouwen van 26 jaar en ouder trad bij alle personen één maand na de derde dosis seroconversie op. Na 84 maanden, dat wil zeggen 78 maanden nadat het volledige vaccinatieschema was afgerond, bleven respectievelijk 99,3% en 95,9% van de initieel seronegatieve vrouwen seropositief voor anti-HPV-16- en anti-HPV-18-antilichamen. Alle initieel seropositieve vrouwen bleven seropositief voor zowel anti-HPV-16- als anti-HPV-18-antilichamen. Antilichaamtiteren waren het hoogst in maand 7, namen daarna geleidelijk af tot maand 18 en stabiliseerden op een plateau tot aan maand 84.

Immunogeniciteit bij jongens en mannen van 10 tot 18 jaar oud

Immunogeniciteit bij mannen is beoordeeld in twee klinische onderzoeken, HPV-011 (n=173) en HPV-040 (n=556). De gegevens laten een vergelijkbare immunogeniciteit zien bij mannen en vrouwen. In studie HPV-011 seroconverteerden alle personen naar zowel HPV-16 als -18 en de GMT-waarden waren niet inferieur aan de waarden die zijn waargenomen bij vrouwen van 15 tot 25 jaar oud in studie HPV-012.

Overbrugging van klinische werkzaamheid tegen anale laesies en kankers

Er zijn geen werkzaamheidsstudies uitgevoerd met Cervarix naar het effect van het vaccin tegen anale premaligne laesies. Studies die zijn uitgevoerd bij meisjes van 9 tot 14 jaar oud (studie HPV-071) en bij vrouwen van 18 tot 45 jaar oud (studie HPV-010) hebben echter consequent een hogere immunorespons laten zien bij Cervarix dan bij het vergelijkbare vaccin waarvoor de werkzaamheidsgegevens tegen anale premaligne laesies sluitend zijn en bescherming hebben aangetoond.

Immunogeniciteit bij hiv-geïnfecteerde-vrouwen

In studie HPV-020, uitgevoerd in Zuid-Afrika, kregen 22 hiv-naïeve en 42 hiv-geïnfecteerde personen (WHO klinisch stadium 1; ATP-cohort voor immunogeniciteit) Cervarix. Alle personen waren seropositief in de ELISA-test voor zowel HPV-16 als -18 een maand na de derde dosis (in maand 7) en

de seropositiviteit voor HPV-16 en-18 was nog steeds aanwezig in maand 12. De GMT's leken lager te zijn in de groep met hiv-infectie (niet overlappend 95% betrouwbaarheidsinterval). De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Functionele antilichamen zijn niet bepaald. Er zijn geen gegevens over de bescherming tegen aanhoudende infectie of premaligne laesies onder hiv-geïnfecteerde vrouwen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij acute en herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid, embryo-foetale en postnatale toxiciteit (tot aan het einde van de lactatieperiode).

Serologische gegevens wijzen op een overdracht van antilichamen tegen HPV-16 en HPV-18 via de melk tijdens de lactatieperiode bij ratten. Het is echter niet bekend of de vaccingeïnduceerde antilichamen ook bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride (NaCl)
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Cervarix dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald.

Stabiliteitsgegevens tonen echter aan dat Cervarix buiten de koelkast tot drie dagen stabiel blijft bij een temperatuur van 8°C - 25°C of tot 1 dag bij een temperatuur van 25°C - 37°C . Indien het vaccin aan het eind van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

Het wordt aanbevolen het vaccin direct nadat het voor het eerst geopend wordt, te gebruiken. Indien het vaccin niet direct wordt gebruikt, dient het vaccin in de koelkast te worden bewaard (2°C – 8°C). Indien het middel niet binnen zes uur wordt gebruikt, dient het weggegooid te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor informatie over bewaring nadat het vaccin voor de eerste keer geopend is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) voor twee doseringen met een stop (butylrubber).

Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij bewaring van de injectieflacon kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatant. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de injectieflacon, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Indien u een multidoserings-injectieflacon gebruikt, dient elke 0,5 ml dosering te worden opgetrokken via een steriele naald en spuit; er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om te voorkomen dat de inhoud gecontamineerd raakt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007.
Datum van laatste verlenging: 17 september 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Humaan papillomavirus ¹ type 16-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram

¹Humaan papillomavirus = HPV

²ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ³	50 microgram
---	--------------

³ geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ in totaal
---	--

⁴L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's), door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen afkomstig van *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cervarix is een vaccin voor gebruik vanaf de leeftijd van negen jaar voor de preventie van premaligne ano-genitale laesies (van de cervix, vulva, vagina en anus) en baarmoederhalskanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene humane papillomavirustypen (HPV) (zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de data die deze indicatie ondersteunen).

Cervarix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het vaccinatieschema is afhankelijk van de leeftijd van degene die gevaccineerd wordt.

Leeftijd ten tijde van eerste injectie	Immunisatie en schema
9 tot en met 14 jaar*	Twee doses van elk 0,5 ml. De tweede dosis wordt tussen 5 en 13 maanden na de eerste dosis gegeven.
15 jaar en ouder	Drie doses van elk 0,5 ml bij 0, 1 en 6 maanden.**

*Indien de tweede dosis vaccin wordt toegediend binnen 5 maanden na de eerste dosis, moet er altijd een derde dosis worden toegediend.

**Wanneer flexibiliteit van het vaccinatieschema nodig is, mag de tweede dosis tussen 1 en 2,5 maand na de eerste dosis worden toegediend en de derde dosis tussen 5 en 12 maanden na de eerste dosis.

De noodzaak van een booster dosis werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix krijgen toegediend, de vaccinatieluur met Cervarix afmaken (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten (kinderen jonger dan 9 jaar oud)

Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 jaar omdat in deze leeftijdsgroep onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en immunogeniciteit.

Wijze van toediening

Cervarix is bestemd voor intramusculaire injectie in de deltapier (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

Cervarix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix (zie rubriek 4.4).

Indien Cervarix gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, met name bij adolescenten, door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische symptomen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Toediening van Cervarix moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ernstige met koorts gepaard gaande ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, is echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

Het vaccin mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix.

Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Cervarix met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

Cervarix zal alleen tegen ziekten beschermen die worden veroorzaakt door HPV-typen 16 en 18 en in zekere mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door andere gerelateerde oncogene HPV-typen (zie rubriek 5.1). Vandaar dat adequate voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen gebruikt moeten blijven worden.

Het vaccin is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of een reeds bestaande klinische ziekte. Er is van het vaccin niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is geïndiceerd voor de behandeling van baarmoederhalskanker of cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Ook is het niet bedoeld ter voorkoming van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies of bestaande HPV-infecties met vaccin of niet-vaccintypen (zie rubriek 5.1 “Werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen met een aangetoonde HPV-16- of HPV-18-infectie bij de start van de deelname aan de studie”).

Vaccinatie is geen vervanging voor routinematige baarmoederhalscontrole. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Cervarix geen bescherming biedt tegen elk HPV-type, noch tegen bestaande HPV-infectie, blijft routinematige baarmoederhalscontrole van levensbelang en moet dit de nationale richtlijnen volgen.

De volledige duur van de bescherming is nog niet definitief vastgesteld. Het tijdstip en de noodzaak voor boostervaccinatie(s) is niet vastgesteld.

Uitgezonderd personen die geïnfecteerd zijn met het asymptomatische humane immunodeficiëntievirus (hiv), over wie beperkte immunogeniciteitsgegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1), zijn er geen gegevens over het gebruik van Cervarix bij personen met een verminderde immuunrespons, zoals patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan. Zoals bij andere vaccins is het mogelijk dat bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid die de onderlinge uitwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten van deelname die minder dan drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of bloedproducten hadden ontvangen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd boostervaccin dat difterie(d), tetanus(T), pertussis [acellulaire component](pa) met of zonder geïnactiveerde poliomyelitis(IPV) (dTpa, dTpa-IPV vaccins) bevat, zonder een klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons op de individuele antigenen.

De opeenvolgende toediening van gecombineerd dTpa-IPV gevolgd door Cervarix een maand later leidt tot lagere geometrisch gemiddelde titers (GMT) van anti-HPV-16 en anti-HPV-18 dan bij Cervarix alleen. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend.

Cervarix kan tegelijkertijd worden toegediend met een gecombineerd hepatitis-A- (geïnactiveerd) en hepatitis-B-(rDNA)-vaccin (Twinrix) of met een hepatitis-B-(rDNA)-vaccin (Engerix B). Toediening van Cervarix tegelijkertijd met Twinrix heeft geen klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons tegen HPV en hepatitis-A-antigenen aangetoond. De geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties anti-HBs waren significant lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze uitkomst is niet bekend, omdat het percentage seroprotectie onveranderd blijft. Het aantal personen dat een anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bereikte was 98,3% bij gelijktijdige vaccinatie en 100% voor Twinrix-toediening alleen. Vergelijkbare resultaten zijn waargenomen na toediening van Cervarix samen met Engerix B, waarbij bij 97,9% van de personen anti-HBs van ≥ 10 mIU/ml werden bereikt, vergeleken met 100% na toediening van alleen Engerix B.

Indien Cervarix gelijktijdig moet worden gegeven met een ander injecteerbaar vaccin, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptie

In klinische studies gebruikte ongeveer 60% van de vrouwen die Cervarix toegediend kregen hormonale anticonceptie. Er is geen bewijs dat het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen de werkzaamheid van Cervarix beïnvloedt.

Gebruik in combinatie met systemische immunosuppressiva

Zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Gegevens verzameld bij zwangere vrouwen in het kader van zwangerschapsregisters, epidemiologische studies en onbedoelde blootstelling tijdens klinische onderzoeken zijn onvoldoende om te kunnen concluderen of vaccinatie met Cervarix het risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten, waaronder spontane abortussen, beïnvloedt. Er werden echter in totaal wel 10.476 zwangerschappen gerapporteerd tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma waaronder 5.387 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in specifieke zwangerschapsuitkomsten (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen de behandelgroepen.

Studies bij dieren geven geen indicatie voor een direct of indirect schadelijk effect op vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel wordt aangeraden om het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap te vermijden. Vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden, wordt geadviseerd om de vaccinatie uit te stellen of te onderbreken totdat de zwangerschap is volbracht.

Borstvoeding

De gevolgen voor kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die Cervarix krijgen toegediend, werd niet in klinische onderzoeken onderzocht.

Cervarix mag tijdens borstvoeding uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de bijwerkingen genoemd in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken, waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud was op het tijdstip van inclusie) werden geïncludeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 vrouwen terwijl 13.811 vrouwen een controlemiddel kregen. Deze personen werden gedurende de gehele onderzoeksperiode gevolgd op ernstige bijwerkingen. Een vooraf gedefinieerde subset personen (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786) werd gedurende 30 dagen na elke injectie gevolgd op bijwerkingen. In twee klinische onderzoeken waarin mannen tussen 10 en 18 jaar oud werden geïncludeerd kregen 2.617 mannen Cervarix en zij werden gevolgd middels actieve veiligheidsbewaking.

De meest waargenomen bijwerking na toediening van het vaccin was pijn op de plaats van injectie. Deze bijwerking kwam voor na 78% van alle doses. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig-ernstig en niet langdurig.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die ten minste als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie kunnen worden beschouwd, zijn naar frequentie ingedeeld.

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	bovenste luchtweginfectie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	gastro-intestinale symptomen waaronder nausea, braken, diarree en buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	jeuk/pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	zeer vaak	myalgie
	vaak	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	injectieplaatsreacties zoals pijn, roodheid, zwelling; vermoeidheid
	vaak	koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	soms	andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie
Postmarketinggegevens		

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	niet bekend*	lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend*	allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties), angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	niet bekend*	syncope of vasovagale reacties op injectie, soms gepaard met tonisch-klonische bewegingen (zie rubriek 4.4)

* Omdat deze bijwerkingen spontaan zijn gerapporteerd, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie.

In klinische onderzoeken is een vergelijkbaar veiligheidsprofiel waargenomen bij personen met een bestaande of eerder doorgemaakte HPV-infectie vergeleken met personen die negatief zijn voor oncogeen HPV-DNA of seronegatief zijn voor HPV-16- en HPV-18-antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, Papillomavirusvaccins, ATC-code: J07BM02

Werkingsmechanisme

Cervarix is een geadjuvanteerd, niet-infectieus recombinant vaccin bereid uit sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capsid-eiwit van oncogene HPV-typen 16 en 18. Aangezien de VLP's geen viraal DNA bevatten, kunnen zij geen cellen infecteren, zich niet reproducen en geen ziekte veroorzaken. Studies bij dieren hebben aangetoond dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins grotendeels tot stand wordt gebracht door de ontwikkeling van een humorale immunrespons.

Naar schatting wordt ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker, 90% van de anale kankers, 70% van de gevallen van HPV-gerelateerde hooggradige intraepitheliale neoplasie van vulva en vagina en 78% van de HPV-gerelateerde hooggradige anale (AIN 2/3) intraepitheliale neoplasie veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18. Andere oncogene HPV-typen kunnen eveneens ano-genitale kankers veroorzaken (ongeveer 30%). HPV-45, -31 en -33 zijn de drie niet-vaccin HPV-typen die het vaakst bij squameus cervixcarcinoom (12,1%) en adenocarcinoom zijn geïdentificeerd (8,5%).

De term "pre-maligne ano-genitale-laesies" in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige Intra-epitheliale Neoplasie van de cervix (CIN2/3), hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vulva (VIN2/3), hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vagina (VaIN2/3) en hooggradige anale intraepitheliale neoplasie (AIN 2/3).

Klinische onderzoeken

Klinische werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar

De werkzaamheid van Cervarix werd beoordeeld in twee gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase II en fase III klinische onderzoeken waarin in totaal 19.778 vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar waren geïncludeerd.

In het fase II onderzoek (studie 001/007) werden uitsluitend vrouwen geïncludeerd die:

- negatief waren getest op oncogeen HPV-DNA typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68
- HPV-16 en HPV-18 seronegatief waren, en
- een normale cytologie hadden

Het primaire werkzaamheidseindpunt was incidentele infectie met HPV-16 en/of HPV-18. Twaalf maanden persisterende infectie werd geëvalueerd als additioneel werkzaamheidseindpunt.

In het fase III onderzoek (studie 008) werden vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht de cytologie, HPV-serologie en HPV-DNA-status bij aanvang van de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18 (HPV-16/18). Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) graad 2 en 3 (CIN2/3) en cervicaal adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken gebruikt als surrogaatmarkers voor baarmoederhalskanker. De secundaire eindpunten waren onder andere 6- en 12 maanden persisterende infectie.

Van een persisterende infectie die ten minste 6 maanden duurde, is eveneens aangetoond dat het een relevante surrogaatmarker is voor baarmoederhalskanker bij vrouwen van 15 tot 25 jaar.

Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18-infectie in een populatie niet eerder blootgesteld aan oncogene HPV-typen

Vrouwen (N=1.113) werden gevaccineerd in studie 001 en geëvalueerd voor werkzaamheid tot aan maand 27. Een subgroep vrouwen (N=776) die is gevaccineerd in studie 001 werd daarna tot aan 6,4 jaar (ongeveer 77 maanden) na de eerste dosis gevolgd in studie 007 (gemiddelde duur van 5,9 jaar). Er waren vijf gevallen van 12 maanden persisterende HPV-16/18-infectie (4 HPV-16; 1 HPV-18) in de controlegroep en één HPV-16-geval in de vaccingroep in studie 001. In studie 007 was de werkzaamheid van Cervarix tegen 12 maanden persisterende HPV-16/18-infectie 100% (95% BI: 80,5; 100). Er waren zestien gevallen van persisterende HPV-16-infectie en vijf gevallen van persisterende HPV-18-infectie, allen in de controlegroep.

In studie HPV-023 werden personen uit het Braziliaanse cohort (N = 437) van studie 001/007 gevolgd gedurende gemiddeld 8,9 jaar (standaarddeviatie 0,4 jaar) na de eerste dosis. Bij afronding van studie HPV-023 waren er geen gevallen van infectie of histopathologische laesies die zijn geassocieerd met HPV-16 of HPV-18 in de vaccingroep. In de placebogroep waren er 4 gevallen van persistente infectie van 6 maanden en 1 geval van een persistente infectie van 12 maanden. De studie was niet opgezet om een verschil tussen het vaccin en de placebogroep voor deze eindpunten aan te tonen.

Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen niet eerder blootgesteld aan HPV-16 en/of HPV-18

In studie HPV-008 werden de primaire werkzaamheidsanalyses uitgevoerd op de *According to Protocol*-cohort (ATP-cohort: inclusief vrouwen die 3 vaccindoses kregen en die DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het HPV-type dat in de analyse werd beoordeeld). In dit cohort waren vrouwen opgenomen met normale tot laaggradige cytologie bij start van de deelname en waren alleen vrouwen met een hooggradige cytologie (0,5% van de totale populatie) uitgesloten. De telling van het aantal gevallen voor het ATP-cohort startte op dag 1 na de derde dosis van het vaccin.

In totaal was 74% van de geïncludeerde vrouwen niet eerder blootgesteld aan zowel HPV-16 als HPV-18 (dit betekent DNA- negatief en seronegatief bij het begin van de deelname aan de studie).

Twee analyses van studie HPV-008 zijn uitgevoerd: een analyse bij bereikt aantal gebeurtenissen (gebeurtenissenanalyse) zodra ten minste 36 CIN2 + gevallen geassocieerd met HPV-16/18 waren aangetoond in het ATP-cohort en een analyse aan het eind van de studie.

De werkzaamheid van het vaccin ten opzichte van het primaire eindpunt CIN2+ staat vermeld in Tabel 1. In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Cervarix beoordeeld ten opzichte van HPV-16/18-gerelateerd CIN3+.

Tabel 1: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Controle (N = 7.305)	% werkzaamheid (95% BI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen
⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin kregen, DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18)
⁽²⁾ inclusief 4 gevallen van CIN2 en 2 gevallen van CIN3 waarbij een ander oncogeen HPV-type in de laesie was geïdentificeerd, gelijktijdig met HPV-16 of HPV-18. Deze gevallen worden buiten de HPV-type toekenningsanalyse gehouden (zie onder de tabel).
⁽³⁾ gemiddelde follow-up 40 maanden na de derde dosis

De gebeurtenissenanalyse toonde een werkzaamheid aan van 92,9% (96,1% BI:79,9; 98,3) tegen CIN2+ en van 80% (96,1% BI: 0,3; 98,1) tegen CIN3+. Daarnaast werd statistische significante werkzaamheid van het vaccin tegen CIN2 + geassocieerd met HPV-16 en HPV-18 individueel aangetoond.

In een nader onderzoek naar de gevallen met meerdere HPV-typen werden de HPV-typen gedetecteerd via Polymerase Chain Reaction (PCR) in ten minste één van de twee voorgaande cytologiemonsters beoordeeld naast de typen die waren gedetecteerd in de laesies om het (de) HPV-type(n) te identificeren dat (die) waarschijnlijk verantwoordelijk was (waren) voor de laesie (HPV-type toekenning).

Deze post-hoc analyse sloot die gevallen uit (in de vaccingroep en in de controlegroep) die niet werden verondersteld causaal in verband te staan met HPV-16- of HPV-18-infecties opgelopen tijdens de studie.

Gebaseerd op de HPV-type toekennings-post-hoc-analyse was er 1 CIN2+ geval in de vaccingroep versus 92 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 98,9% (95% BI: 93,8; 100)) en geen enkel geval CIN3 + in de vaccingroep versus 22 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100% (95% BI: 81,8; 100)) in de eind-van-de-studie-analyse.

In de gebeurtenissenanalyse was de effectiviteit van het vaccin tegen CIN1 geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort 94,1% (96,1% BI:83,4;98,5). De effectiviteit van het vaccin tegen CIN1+ geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort was 91,7% (96,1% BI: 82,4;96,7). In de eind-van-de-studie-analyse was de effectiviteit van het vaccin tegen CIN1 geassocieerd met HPV 16/18 waargenomen in het ATP-cohort 92,8% (95% BI: 87,1; 96,4).

In de eind-van-de-studie-analyse waren er twee gevallen van VIN2+ of VaIN2+ in de vaccingroep en zeven gevallen in de controlegroep in het ATP-cohort geassocieerd met HPV-16 of HPV-18. De power van de studie was niet groot genoeg om een verschil voor deze eindpunten aan te tonen tussen de vaccin- en de controlegroep.

De werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten (6 maanden en 12 maanden persistente infectie) geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in het ATP-cohort aan het eind van de studie wordt in Tabel 2 weergegeven.

Tabel 2: werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix (N=7.338)	Controle (N=7.305)	% werkzaamheid (95% BI)
	n/N	n/N	
6 maanden persistente infectie	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
12 maanden persistente infectie	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)

N = aantal personen geïncubeerd in elke groep
n = aantal gevallen

⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin hadden gekregen, die DNA-negatief en seronegatief waren in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18)

⁽²⁾ gemiddelde follow-up 40 maanden na de derde dosis

De werkzaamheidsresultaten in de gebeurtenissenanalyse waren 94,3% (96,1% BI:91,5; 96,3) tegen persistente infectie van 6 maanden en 91,4% (96,1% BI: 89,4; 95,4) tegen persistente infectie van 12 maanden.

Werkzaamheid tegen HPV-16/18 bij vrouwen met een aangetoonde HPV-16- of HPV-18-infectie bij de start van de deelname aan de studie.

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekten veroorzaakt door de HPV-vaccintypen waarvoor personen HPV-DNA-positief waren aan het begin van de studie. De personen die voor de vaccinatie al geïnficeerd waren (HPV-DNA-positief) met één van de vaccingerelateerde HPV-vaccintypen werden echter wel beschermd voor klinische ziekte veroorzaakt door het andere HPV-vaccintype.

Werkzaamheid tegen HPV-typen 16 en 18 bij vrouwen met en zonder eerdere infectie of ziekte.

Het *Total Vaccinated Cohort* (TVC) omvatte alle personen die ten minste één dosis van het vaccin hadden gekregen, ongeacht hun HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van het onderzoek. Dit cohort omvatte vrouwen met of zonder huidige en/of eerdere HPV-infectie. De telling van het aantal gevallen voor de TVC startte op dag 1 na de eerste dosis.

De schattingen van de werkzaamheid zijn lager in de TVC aangezien dit cohort vrouwen omvatte met reeds aanwezige infecties/laesies, waarvan niet wordt verwacht dat ze door Cervarix beïnvloed zullen worden.

De TVC benadert de algemene populatie vrouwen in de leeftijdscategorie van 15-25 jaar oud.

De werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in de TVC aan het eind van de studie wordt weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 eindpunt	TVC ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Controle (N = 8.708)	% werkzaamheid (95% BI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen
(¹) TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis van het vaccin hebben gekregen) ongeacht de HPV-DNA-status, cytologie en serostatus bij het begin van de deelname. Dit cohort omvat vrouwen met reeds aanwezig infecties/laesies.
(²) Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

De werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten (6-maanden- en 12-maanden-persisterende infectie) geassocieerd met HPV-16/18 waargenomen in TVC aan het eind van de studie wordt weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: werkzaamheid van het vaccin tegen virologische eindpunten geassocieerd met HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 eindpunt	TVC ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse ⁽²⁾		
	Cervarix n/N	Controle n/N	% werkzaamheid (95% BI)
6 maanden persisterende infectie	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6;64,8)
12 maanden persisterende infectie	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7;62,8)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
n = aantal gevallen
(¹) TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis vaccin hebben gekregen) ongeacht HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van de deelname.
(²) Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

Gehele effect van het vaccin op cervicale HPV-ziektelast

In studie HPV-008 werd de incidentie van hooggradige cervix-laesies vergeleken tussen de placebo- en de vaccingroep ongeacht het HPV-DNA-type in de laesie. In de TVC- en TVC-naïeve cohorten werd de werkzaamheid van het vaccin aangetoond tegen hooggradige cervix-laesies aan het eind van de studie (Tabel 5).

Het TVC-naïeve cohort is een subset van de TVC, waarin vrouwen zijn geïncludeerd met een normale cytologie, en die HPV-DNA-negatief waren voor 14 oncogene HPV-typen en seronegatief voor HPV-16 en HPV-18 aan het begin van de deelname.

Tabel 5: werkzaamheid van het vaccin tegen hooggradige cervix-laesies ongeacht het HPV-DNA-type in de laesie

	Eind-van-de-studie-analyse ⁽³⁾				
	Cervarix		Controle		% werkzaamheid (95% BI)
	N	gevallen	N	gevallen	
CIN2+					
TVC-naïef ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9 (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1 (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-naïef ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2 (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6(28,8;58,7)

N = aantal personen geïncludeerd in elke groep
⁽¹⁾ TVC-naïef: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis vaccin hebben gekregen) met een normale cytologie, die HPV-DNA-negatief waren voor 14 oncogene HPV-typen en seronegatief voor HPV-16 en HPV-18 aan het begin van de deelname.
⁽²⁾ TVC: omvat alle gevaccineerde personen (die ten minste één dosis van het vaccin hebben gekregen) ongeacht HPV-DNA-status, cytologie en serostatus aan het begin van de deelname.
⁽³⁾ Gemiddelde follow-up 44 maanden na de eerste dosis

In de analyse aan het eind van de studie vermindert Cervarix het aantal definitieve cervixtherapieprocedures (waaronder de zogenaamde *loop electrosurgical excision procedure* [LEEP], *cold-knife Cone*, en laserprocedures) met 70,2% (95% BI: 57,8; 79,3) in TVC-naïeve patiënten en met 33,2% (95% BI: 20,8; 43,7) in TVC-positieve patiënten.

Kruisbescherming

De kruisbescherming van Cervarix tegen histopathologische en virologische eindpunten (aanhoudende infectie) is in studie HPV-008 beoordeeld voor 12 niet-vaccin oncogene HPV-typen. De studie was niet voldoende gepowered om de effectiviteit te bepalen tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-typen. De analyse van het primaire eindpunt werd verstoord door multiële co-infecties van de CIN2+ laesies. In tegenstelling tot histopathologische eindpunten zijn de virologische eindpunten minder verstoord door multiële infecties.

HPV-31, -33 en -45 lieten een consistente kruisbescherming zien op de eindpunten persisterende-infectie-van-6-maanden en CIN2+ in alle studiecohorten.

De werkzaamheid van het vaccin aan het eind van de studie tegen een 6 maanden persisterende infectie en CIN2+ geassocieerd met individuele niet-vaccin-oncogene HPV-typen wordt weergegeven in Tabel 6 (ATP-cohort).

Tabel 6: werkzaamheid van het vaccin voor niet-vaccin oncogene HPV-typen

HPV type	ATP ⁽¹⁾					
	6-maanden-persisterende-infectie			CIN2+		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (95% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (95% BI)
	n	n		n	n	
HPV-16 gerelateerde typen (A9 stammen)						
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%	15	21	28,5%

			(<0;7,7)			(<0;65,7)
HPV-18 gerelateerde typen (A7 stammen)						
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)
Andere typen						
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= aantal gevallen						
⁽¹⁾ ATP: omvat vrouwen die 3 doses vaccin hebben gekregen en DNA-negatief waren op maand 0 en op maand 6 voor het relevante HPV-type.						
De limieten van het betrouwbaarheidsinterval rond de vaccinwerkzaamheid zijn berekend. Indien de waarde nul wordt geïnccludeerd, d.w.z. wanneer de ondergrens van het BI <0 is, dan wordt de werkzaamheid als niet statistisch significant beschouwd.						
De werkzaamheid tegen CIN3 is alleen aangetoond voor HPV-31. Er is geen bewijs van bescherming tegen AIS van de andere typen HPV.						

Klinische werkzaamheid bij vrouwen van 26 jaar en ouder

De werkzaamheid van Cervarix werd beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek (HPV-015) waarin in totaal 5.778 vrouwen van 26 tot 72 jaar deelnamen (mediaan: 37,0 jaar). De studie werd uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika, Pacifisch Azië en Europa. De eindanalyse werd uitgevoerd bij het afsluiten van het onderzoek, 7 jaar na de eerste vaccinatie.

7 jaar na de eerste vaccinatie.

Het primaire eindpunt was een combinatie van een virologisch en een histopathologisch eindpunt: aan HPV-16/18 gerelateerde 6 maanden durende infectiepersistentie en/of CIN1+. De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op het ATP-cohort voor werkzaamheid en het TVC. Deze omvatten een subgroep tot 15% van de vrouwen met een voorgeschiedenis van HPV-geassocieerde infectie of ziekte (gedefinieerd als twee of meer opeenvolgende afwijkende uitstrijkjes, een afwijkende colposcopie, of een biopsie of behandeling van de cervix na een afwijkende uitslag van het uitstrijkje of de colposcopie). Inclusie van deze subgroep maakte beoordeling mogelijk van de profylactische werkzaamheid in een populatie waarvan wordt aangenomen dat het een weergave van de werkelijkheid is, aangezien de doelgroep van cervicale screening over het algemeen wordt gevormd door de leeftijdsgroep volwassen vrouwen.

De werkzaamheid van het vaccin bij het afsluiten van het onderzoek is samengevat in de volgende tabel.

Er is geen bewijs of preventie van aanhoudende infectie die ten minste 6 maanden duurt, een relevante surrogaatmarker vormt voor de preventie van baarmoederhalskanker bij vrouwen van 26 jaar en ouder.

Tabel 7: Werkzaamheid van het vaccin bij het afsluiten van onderzoek HPV-015

Eindpunt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (96,2% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (96,2% BI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI en/of CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (<0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI bij personen die alleen bij baseline seropositief waren	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3; 60,4)
Kruisbeschermende werkzaamheid						
HPV-31 6MPI	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7; 84,1)
N= aantal personen in elke groep n= aantal personen dat ten minste één gebeurtenis heeft gemeld in elke groep 6M PI = 6-maanden aanhoudende infectie BI = Betrouwbaarheidsinterval ASC-US= Atypische cellen van onbepaalde betekenis (afwijkende cytologie) ⁽¹⁾ 3 doses vaccin, DNA-negatief en seronegatief bij maand 0 (tenzij gespecificeerd) en DNA-negatief bij maand 6 voor de relevante HPV-typen (HPV-16 en/of HPV-18) ⁽²⁾ ten minste één dosis vaccin, onafhankelijk van HPV DNA en serostatus (tenzij gespecificeerd) bij maand 0. Omvat 15% van de personen met een voorgeschiedenis van HPV-ziekte/infectie						

Werkzaamheid tegen \geq ASC-US (afwijkende cytologie) geassocieerd met oncogene non-vaccintypes was 37,2% (96,2% BI [21,3; 50,1]) (ATP).

Werkzaamheid tegen CIN1+ ongeacht het HPV-type gedetecteerd in de laesie was 22,9% (96,2% BI [4,8; 37,7]) (TVC).

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekte veroorzaakt door HPV bij personen van 25 jaar en ouder die DNA-positief waren en/of met een afwijkende cytologie bij start van de deelname aan het onderzoek.

Immunogeniciteit

Immuunrespons op Cervarix na een primair vaccinatieregime

Er is voor HPV-vaccins geen correlatie bekend tussen minimale antilichaamwaarden en bescherming tegen CIN 2 of 3 of tegen persisterende infectie geassocieerd met HPV-typen uit het vaccin.

De antilichaamrespons op HPV-16 en HPV-18 werd gemeten met behulp van een typespecifieke gerichte ELISA-test (versie 2, MedImmune methodologie, gemodificeerd door GSK) die een correlatie vertoonde met de pseudovirion-gebaseerde neutralisatietest (PBNA).

De immunogeniciteit geïnduceerd door drie doses Cervarix werd geëvalueerd bij 5.465 meisjes en vrouwen in de leeftijd van 9 tot en met 55 jaar en meer dan 800 jongens en mannen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar oud.

In klinische onderzoeken was één maand na de derde dosis meer dan 99% van de aanvankelijk seronegatieve personen seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18. Vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) lagen ruim boven de titers die werden waargenomen bij vrouwen die eerder geïnfecteerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard (natuurlijke infectie). Oorspronkelijk seropositieve en seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

Persistentie van immuunrespons op Cervarix

In studie 001/007, uitgevoerd bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar oud op het tijdstip van vaccinatie, werd de immuunrespons tegen HPV-16 en HPV-18 tot 76 maanden na toediening van de eerste dosis geëvalueerd. In studie 023 (een subset van studie 001/007) werd de immuunrespons verder geëvalueerd tot 113 maanden. Van 92 personen uit de vaccingroep zijn immunogeniciteitsdata bekend van het [M107-M113] interval na de eerste vaccindosis, met een mediane follow-up van 8,9 jaar. Van deze personen was 100% (95% BI: 96,1-100) seropositief gebleven voor HPV-16 en HPV-18 in de ELISA-test.

De vaccingeïnduceerde IgG GMT's voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikten de hoogste waarde in maand zeven en namen daarna af totdat een plateauwaarde bereikt werd vanaf maand 18 tot aan het [M107-M113] interval. De met ELISA gemeten GMT's waren voor zowel HPV-16 als HPV-18 nog steeds minstens 10 maal hoger dan de met ELISA gemeten GMT's die werden gevonden bij vrouwen die een natuurlijke HPV-infectie hadden geklaard.

In studie 008 was de immunogeniciteit tot maand 48 vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen in studie 001. Een vergelijkbaar kinetisch profiel werd waargenomen met de neutraliserende antilichamen.

In een ander klinisch onderzoek (studie 014) dat werd uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 55 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor HPV-typen 16 en 18 na de derde dosis (in maand zeven). De GMT's waren echter lager bij vrouwen ouder dan 25 jaar. In het uitbreidingsonderzoek HPV-060 werden 470 personen gevolgd (142 tussen 15 en 25 jaar oud, 172 tussen 26 en 45 jaar oud en 156 tussen 46 en 55 jaar oud) die het HPV-014 onderzoek hadden afgerond en die het 3-dosesschema hadden gekregen. Tien jaar na toediening van de eerste dosis was 100% van de personen uit de groep van 15-25 jaar oud, 99,2% van de personen uit de groep van 26-45 jaar oud en 96,3% van de personen in de groep van 46-55 jaar oud nog steeds seropositief voor HPV-16, en respectievelijk 99,2%, 93,7% en 83,8% voor HPV-18. In alle leeftijdsgroepen bleven de GMT's ten minste 5- tot 32-voudig voor HPV-16 en 3- tot 14-voudig voor HPV-18 boven de GMT's die werden bereikt bij vrouwen die hersteld waren van een natuurlijke infectie voor beide antigenen.

Bewijs van anamneserespons (immuungeheugen)

In studie 024 (een onderdeel van studie 001/007) werd een challenge-dosering van Cervarix toegediend aan 65 personen met een gemiddeld interval van 6,8 jaar na de toediening van de eerste vaccindosis. Er werd een anamnese-immuunrespons op HPV-16 en HPV-18 (gemeten via ELISA) waargenomen één week en één maand na de challenge-dosering. Eén maand na deze dosis overschreden de GMT's de doses waargenomen bij één maand na de primaire 3-doseringen vaccinatie.

Overbrugging van de werkzaamheid van Cervarix van jonge volwassen vrouwen naar adolescenten.

Uit een gepoolde analyse (HPV-029, -30 & -48) bleek dat bij 99,7% en 100% van de meisjes van 9 jaar seroconversie plaats had gevonden voor respectievelijk HPV typen 16 en 18 na de derde dosis (op maand 7). De GMT's waren minimaal 1,4 en 2,4 maal hoger vergeleken met meisjes en vrouwen in de leeftijd van respectievelijk 10 tot 14 en 15 tot 25 jaar oud.

In twee klinische onderzoeken (HPV-012 & -013) die werden uitgevoerd bij meisjes in de leeftijd van 10 tot en met 14 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18, na de derde dosis (in maand zeven) met GMT's die minstens tweemaal hoger waren in vergelijking met vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar.

In klinische onderzoeken (HPV-070 en HPV-048) die werden uitgevoerd bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud die een 2-dosis schema kregen (0, 6 maanden of 0, 12 maanden) en jonge vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud die Cervarix kregen volgens het standaard 0-, 1- en 6- maandschema, vertoonden alle personen een seroconversie voor beide HPV-typen, 16 en 18, een maand na de tweede dosis. De immuunrespons na 2 doses bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud was niet inferieur ten opzichte van de respons na 3 doses bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud.

Op basis van deze immunogeniciteitsgegevens wordt de werkzaamheid van Cervarix bij de leeftijdsgroep van 9 tot 14 jaar afgeleid.

Duur van de immuunrespons bij vrouwen van 26 jaar en ouder

In het fase III onderzoek (HPV-015) bij vrouwen van 26 jaar en ouder trad bij alle personen één maand na de derde dosis seroconversie op. Na 84 maanden, dat wil zeggen 78 maanden nadat het volledige vaccinatieschema was afgerond, bleven respectievelijk 99,3% en 95,9% van de initieel seronegatieve vrouwen seropositief voor anti-HPV-16- en anti-HPV-18-antilichamen. Alle initieel seropositieve vrouwen bleven seropositief voor zowel anti-HPV-16- als anti-HPV-18-antilichamen. Antilichaamtiteren waren het hoogst op maand 7, namen daarna geleidelijk af tot maand 18 en stabiliseerden op een plateau tot aan maand 84.

Immunogeniciteit bij jongens en mannen van 10 tot 18 jaar oud

Immunogeniciteit bij mannen is beoordeeld in twee klinische onderzoeken, HPV-011 (n=173) en HPV-040 (n=556). De gegevens laten een vergelijkbare immunogeniciteit zien bij mannen en bij vrouwen. In studie HPV-011 seroconverteerden alle personen naar zowel HPV-16 als -18 en de GMT-waarden waren niet inferieur aan de waarden die zijn waargenomen bij vrouwen van 15 tot 25 jaar oud in studie HPV-012.

Overbrugging van klinische werkzaamheid tegen anale laesies en kankers

Er zijn geen werkzaamheidsstudies uitgevoerd met Cervarix naar het effect van het vaccin tegen anale premaligne laesies. Studies die zijn uitgevoerd bij meisjes van 9 tot 14 jaar oud (studie HPV-071) en bij vrouwen van 18 tot 45 jaar oud (studie HPV-010) hebben echter consequent een hogere immuunrespons laten zien bij Cervarix dan bij het vergelijkbare vaccin, waarvoor de werkzaamheidsgegevens tegen anale premaligne laesies sluitend zijn en bescherming hebben aangetoond.

Immunogeniciteit bij hiv-geïnfecteerde-vrouwen

In studie HPV-020, uitgevoerd in Zuid-Afrika, kregen 22 hiv-naïeve en 42 hiv-geïnfecteerde personen (WHO klinisch stadium 1; ATP-cohort voor immunogeniciteit) Cervarix. Alle personen waren seropositief in de ELISA-test voor zowel HPV-16 als -18 een maand na de derde dosis (in maand 7) en de seropositiviteit voor HPV-16 en -18 was nog steeds aanwezig in maand 12. De GMT's leken lager te zijn in de groep met hiv-infectie (niet overlappend 95% betrouwbaarheidsinterval). De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Functionele antilichamen zijn niet bepaald. Er zijn geen gegevens over de bescherming tegen aanhoudende infectie of premaligne laesies onder hiv-geïnfecteerde vrouwen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij acute en herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid, embryo-foetale en postnatale toxiciteit (tot aan het einde van de lactatieperiode).

Serologische gegevens wijzen op een overdracht van antilichamen tegen HPV-16 en HPV-18 via de melk tijdens de lactatieperiode bij ratten. Het is echter niet bekend of de vaccingeïnduceerde antilichamen ook bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride (NaCl)
natriumdihydrogenfosfaatdihydraat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Cervarix dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald.

Stabiliteitsgegevens tonen echter aan dat Cervarix buiten de koelkast tot drie dagen stabiel blijft bij een temperatuur van 8°C-25°C of tot 1 dag bij een temperatuur van 25°C-37°C. Indien het vaccin aan het eind van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstop (butylrubber) met of zonder naalden.

Verpakkingsgrootten van 1 en 10 voorgevulde spuiten met of zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

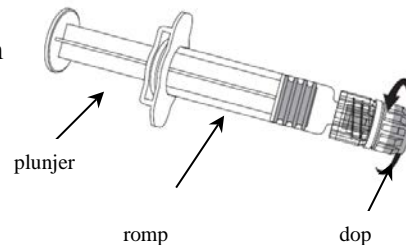
Bij bewaring van de spuit kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatant. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de spuit, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk.
Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

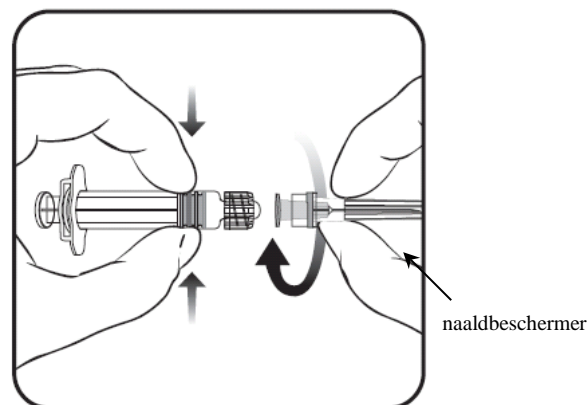
Instructies voor toediening van het vaccin aanwezig in een voorgevulde spuit

1. Houd de **romp** van de spuit in de ene hand (vermijd het om de plunjer van de spuit vast te houden) en draai het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien.



2. Om de naald op de spuit te bevestigen, draai de naald met de klok mee op de spuit totdat u een weerstand voelt.

3. Verwijder de naaldbeschermer, wat soms een beetje stroef kan gaan.



4. Dien het vaccin toe.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007.

Datum van laatste verlenging: 17 september 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
MONODOSERING INJECTIEFLACON, VERPAKKING VAN 1, 10, 100**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosering (0,5 ml) bevat:

HPV type 16-L1-eiwit ^{1,2}	20 microgram
HPV type 18-L1-eiwit ^{1,2}	20 microgram

¹ ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ²	50 microgram
---	--------------

² geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ in totaal
---	--

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
1 injectieflacon
1 dosering (0,5 ml)

10 injectieflacons
10 x 1 dosering (0,5 ml)

100 injectieflacons
100 x 1 dosering (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik
Schudden voor gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen in overeenstemming met de lokale voorschriften

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/419/001 – verpakking van 1
EU/1/07/419/002 – verpakking van 10
EU/1/07/419/003 – verpakking van 100

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
MULTIDOSERINGS-INJECTIEFLACON, VERPAKKING VAN 1, 10, 100**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie, multidosering
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosering (0,5 ml) bevat:

HPV type 16-L1-eiwit ^{1,2}	20 microgram
HPV type 18-L1-eiwit ^{1,2}	20 microgram

¹ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:
3-*O*-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL)² 50 microgram

²geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)₃) 0,5 milligram Al³⁺ in totaal

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
1 injectieflacon
2 doseringen (1 ml)

10 injectieflacons
10 x 2 doseringen (1 ml)

100 injectieflacons
100 x 2 doseringen (1 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik
Schudden voor gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het vaccin dient, nadat het voor het eerst wordt geopend, onmiddellijk gebruikt te worden of binnen zes uur indien het in een koelkast bewaard wordt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen in overeenstemming met de lokale voorschriften

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/419/010 – verpakking van 1
EU/1/07/419/011 – verpakking van 10
EU/1/07/419/012 – verpakking van 100

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE SPIJT MET OF ZONDER NAALD, VERPAKKING VAN 1, 10**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosering (0,5 ml) bevat:

HPV type 16-L1-eiwit ^{1,2}	20 microgram
HPV type 18-L1-eiwit ^{1,2}	20 microgram

¹ ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ²	50 microgram
---	--------------

² geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) ₃)	0,5 milligram Al ³⁺ in totaal
---	--

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
1 voorgevulde spuit
1 dosering (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten
10 x 1 dosering (0,5 ml)

1 voorgevulde spuit + 1 naald
1 dosering (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten + 10 naalden
10 x 1 dosering (0,5 ml)

1 voorgevulde spuit + 2 naalden
1 dosering (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten + 20 naalden
10 x 1 dosering (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik

Schudden voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen in overeenstemming met de lokale voorschriften

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/419/008 – verpakking van 1 zonder naald
EU/1/07/419/009 – verpakking van 10 zonder naald
EU/1/07/419/004 – verpakking van 1 met 1 naald
EU/1/07/419/006 – verpakking van 10 met 10 naalden
EU/1/07/419/005 – verpakking van 1 met 2 naalden
EU/1/07/419/007 – verpakking van 10 met 20 naalden

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
LABEL VOOR DE MONODOSERINGS-INJECTIEFLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cervarix
Suspensie voor injectie

I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosering (0,5 ml)

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
LABEL VOOR DE MULTIDOSERINGS-INJECTIEFLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cervarix
Suspensie voor injectie

I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 doseringen (1 ml)

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
LABEL VOOR DE VOORGEVULDE SPUIT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Cervarix
Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosering (0,5 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cervarix suspensie voor injectie

Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16/18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cervarix is een vaccin dat zorgt voor de bescherming vanaf 9 jaar tegen ziekten veroorzaakt door infectie met humaan papillomavirussen (HPV).

Deze ziekten kunnen zijn:

- baarmoederhalskanker (kanker van de baarmoederhals (cervix) d.w.z. het onderste gedeelte van de baarmoeder (uterus)) en anale kanker
- voorstada van baarmoederhalskanker en anale kanker (veranderingen in de cellen van de baarmoederhals, vulva (uitwendige deel van de vagina), vagina en anus die kunnen overgaan in kanker)

De Humaan Papillomavirus- (HPV-) typen in het vaccin (HPV-typen 16 en 18) zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker, voor 90% van de anale kankers, voor 70% van alle HPV-gerelateerde voorstada van kanker van de vulva en vagina en voor 78% van de HPV-gerelateerde voorstada van kanker van de anus. Andere HPV-typen kunnen eveneens anogenitale kankers veroorzaken. Cervarix beschermt niet tegen alle HPV-typen.

Als een vrouw gevaccineerd wordt met Cervarix, dan zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) antistoffen aanmaken tegen HPV-typen 16 en 18. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat Cervarix HPV-gerelateerde ziekten voorkomt bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 jaar en ouder. Cervarix stimuleert eveneens de aanmaak van antistoffen bij meisjes van 9 tot en met 14 jaar.

Cervarix is niet besmettelijk en het kan geen aan HPV gerelateerde ziekten veroorzaken.

Cervarix wordt niet gebruikt voor de behandeling van aan HPV gerelateerde ziekten die al aanwezig zijn op het moment van vaccinatie.

Cervarix dient te worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als symptomen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van de tong of het gezicht optreden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u een bloedingsstoornis heeft of snel blauwe plekken oploopt.
- als u een ziekte heeft die uw weerstand tegen infecties vermindert, zoals een HIV-infectie.
- als u een ernstige infectie met hoge koorts heeft. Het kan nodig zijn de vaccinatie uit te stellen tot na het herstel. Een lichte infectie zoals een verkoudheid is geen probleem, maar raadpleeg toch eerst de arts.

Flauwvallen kan voorkomen (meestal bij adolescenten) na of zelfs voor toediening van een injectie met een naald. Wanneer u of uw kind bij een eerdere injectie bent/is flauwgevallen, vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

Zoals bij alle vaccins biedt Cervarix mogelijk geen volledige bescherming aan alle gevaccineerde personen.

Cervarix biedt geen bescherming tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 of 18 als de personen op het moment van vaccineren al besmet zijn met humaan papillomavirus type 16 of 18.

Hoewel vaccinatie u bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker, is het geen vervanging voor routinematige screening van de baarmoederhals. U dient het advies van uw arts verder op te volgen voor wat betreft het uitstrijkje van de baarmoederhals (paptest) (test om veranderingen in de baarmoederhalscellen, veroorzaakt door een HPV-infectie, op te sporen) en preventieve en beschermende maatregelen.

Omdat Cervarix niet tegen alle typen humaan papillomavirus beschermt, dient het gebruik van geschikte voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare ziekten te worden voortgezet.

Cervarix biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd herhalingsvaccin dat difterie (d), tetanus (T), pertussis [acellulaire component] (pa) met of zonder geïnactiveerd poliomyelitis (IPV) (dTpa, dTpa-IPV vaccins) bevat of met een gecombineerd hepatitis-A- en hepatitis-B-vaccin (Twinrix) of een hepatitis-B-vaccin (Engerix B), op een aparte injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bijvoorbeeld de andere arm) gedurende hetzelfde bezoek aan de arts.

Het kan gebeuren dat Cervarix niet de optimale uitwerking heeft wanneer het wordt gebruikt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Orale anticonceptiemiddelen (bijv. de pil) veroorzaken geen verlaging van de bescherming door Cervarix in klinisch onderzoek.

Gebruikt u naast Cervarix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor andere vaccins die u onlangs gekregen heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Als u zwanger bent of zwanger wordt tijdens het verloop van de vaccinatie of als u probeert zwanger te worden, wordt aangeraden om de vaccinatie uit te stellen of te onderbreken tot na de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet aannemelijk dat Cervarix uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloedt. Echter, bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

Cervarix bevat natriumchloride

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe wordt het vaccin toegediend?

Een arts of een verpleegkundige dient Cervarix toe met een injectie in een spier van de bovenarm.

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

Cervarix is bedoeld voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar.

Het totale aantal injecties dat u krijgt, hangt af van uw leeftijd ten tijde van de eerste injectie.

Als je tussen de 9 en 14 jaar oud bent

Je krijgt twee injecties:

Eerste injectie: op een gekozen tijdstip

Tweede injectie: tussen 5 en 13 maanden na de eerste injectie

Als u 15 jaar of ouder bent

U krijgt drie injecties:

Eerste injectie: op een gekozen tijdstip

Tweede injectie: 1 maand na de eerste injectie

Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Indien nodig laat het vaccinatieschema flexibiliteit toe. Vraag uw arts om meer informatie.

Indien Cervarix wordt toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Cervarix (en niet een ander vaccin tegen HPV) ook wordt gebruikt om het volledige vaccinatieschema af te ronden.

Cervarix wordt niet aanbevolen voor meisjes onder de negen jaar oud.

Het vaccin mag nooit in een ader worden toegediend.

Als u een dosis Cervarix overslaat

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige met betrekking tot vervolfbezoeken op te volgen. Indien u het bezoek aan de dokter op de vastgestelde tijd bent vergeten, vraag uw arts om advies.

Als u de complete vaccinatierreeks niet afmaakt (twee of drie injecties, afhankelijk van uw leeftijd op het moment van de vaccinatie), kan het gebeuren dat u niet de optimale afweerreactie en bescherming krijgt van de vaccinatie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische onderzoeken met Cervarix zijn de volgende:

- ◆ Zeer vaak (bijwerkingen die bij meer dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen):
 - pijn of ongemak op de plaats van de injectie
 - roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
 - hoofdpijn
 - spierpijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren (die niet komt door lichaamsbeweging)
 - moeheid

- ◆ Vaak (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 100 doses vaccin):
 - maagdarmlachten waaronder misselijkheid, braken, diarree en buikpijn
 - jeuk, rode huiduitslag, galbulten (urticaria)
 - gewrichtspijn
 - koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Soms (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 100 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 1.000 doses vaccin):
 - infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of luchtpijp)
 - duizeligheid
 - andere reacties op de plaats van injectie zoals een harde knobbel, tinteling of doof gevoel

Bijwerkingen die tijdens het gebruik van Cervarix zijn gemeld zijn:

- allergische reacties. Deze kunnen worden herkend door:
 - jeukende uitslag op handen en voeten,
 - zwelling van de ogen en gezicht,
 - moeilijkheden met ademen of slikken,
 - plotselinge daling in bloeddruk en verlies van bewustzijn.Deze reacties zullen over het algemeen ontstaan voordat de behandelkamer is verlaten. Echter, wanneer uw kind een van deze symptomen krijgt dient u zo snel mogelijk een arts te waarschuwen.
- opgezwollen klieren in de nek, oksel of lies
- flauwvallen, soms gepaard gaand met schudden of stijfheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Humaan papillomavirus ¹ type 16-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram

¹Humaan papillomavirus = HPV

²ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ³	50 microgram
--	--------------

³geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)₃) 0,5 milligram Al³⁺ in totaal

⁴L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's), door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen afkomstig van het insect *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride (NaCl), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (NaH₂PO₄·2 H₂O) en water voor injectie.

Hoe ziet Cervarix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Suspensie voor injectie.

Cervarix is een troebele, witte suspensie.

Cervarix is verkrijgbaar in injectieflacons voor één dosering (0,5 ml) in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Cervarix dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald. Stabiliteitsgegevens tonen echter aan dat Cervarix buiten de koelkast tot drie dagen stabiel blijft bij een temperatuur van 8°C-25°C of tot 1 dag bij een temperatuur van 25°C-37°C. Indien het vaccin aan het eind van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

Bij bewaring van de injectieflacon kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatant. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de injectieflacon, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cervarix suspensie voor injectie, multidosering

Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16/18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cervarix is een vaccin dat zorgt voor de bescherming vanaf 9 jaar tegen ziekten veroorzaakt door infectie met humaan papillomavirussen (HPV).

Deze ziekten kunnen zijn:

- baarmoederhalskanker (kanker van de baarmoederhals (cervix) d.w.z. het onderste gedeelte van de baarmoeder (uterus)) en anale kanker
- voorstada van baarmoederhalskanker en anale kanker (veranderingen in de cellen van de baarmoederhals, vulva (uitwendige deel van de vagina), vagina en anus die kunnen overgaan in kanker)

De Humaan Papillomavirus- (HPV-) typen in het vaccin (HPV typen 16 en 18) zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle gevallen van baarmoederhalskankers, voor 90% van de anale kankers, voor 70% van alle HPV-gerelateerde voorstada van kanker van de vulva en vagina en voor 78% van de HPV-gerelateerde voorstada van kanker van de anus. Andere HPV-typen kunnen eveneens anogenitale kankers veroorzaken. Cervarix beschermt niet tegen alle HPV-typen.

Als een vrouw gevaccineerd wordt met Cervarix, dan zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) antistoffen aanmaken tegen HPV-typen 16 en 18. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat Cervarix HPV-gerelateerde ziekten voorkomt bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 jaar en ouder. Cervarix stimuleert eveneens de aanmaak van antistoffen bij meisjes van 9 tot en met 14 jaar.

Cervarix is niet besmettelijk en het kan geen aan HPV gerelateerde ziekten veroorzaken.

Cervarix wordt niet gebruikt voor de behandeling van aan HPV gerelateerde ziekten die al aanwezig zijn op het moment van vaccinatie.

Cervarix dient te worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als symptomen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van de tong of het gezicht optreden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u een bloedingstoornis heeft of snel blauwe plekken oploopt.
- als u een ziekte heeft die uw weerstand tegen infecties vermindert zoals een HIV-infectie.
- als u een ernstige infectie met hoge koorts heeft. Het kan nodig zijn de vaccinatie uit te stellen tot na het herstel. Een lichte infectie zoals een verkoudheid is geen probleem, maar raadpleeg toch eerst de arts.

Flauwvallen kan voorkomen (meestal bij adolescenten) na of zelfs voor toediening van een injectie met een naald. Wanneer u of uw kind bij een eerdere injectie bent/is flauwgevallen, vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

Zoals bij alle vaccins biedt Cervarix mogelijk geen volledige bescherming aan alle gevaccineerde personen.

Cervarix biedt geen bescherming tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 of 18 als de personen op het moment van vaccineren al besmet zijn met humaan papillomavirus type 16 of 18.

Hoewel vaccinatie u bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker, is het geen vervanging voor routinematige screening van de baarmoederhals. U dient het advies van uw arts verder op te volgen voor wat betreft het uitstrijkje van de baarmoederhals (paptest) (test om veranderingen in de baarmoederhalscellen, veroorzaakt door een HPV-infectie, op te sporen) en preventieve en beschermende maatregelen.

Omdat Cervarix niet tegen alle typen humaan papillomavirus beschermt, dient het gebruik van geschikte voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare ziekten te worden voortgezet.

Cervarix biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd herhalingsvaccin dat difterie (d), tetanus (T), pertussis [acellulaire component] (pa) met of zonder geïnactiveerd poliomyelitis (IPV) (dTpa, dTpa-IPV vaccins) bevat of met een gecombineerd hepatitis-A- en hepatitis-B-vaccin (Twinrix) of een hepatitis-B-vaccin (Engerix B), op een aparte injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bijvoorbeeld de andere arm) gedurende hetzelfde bezoek aan de arts.

Het kan gebeuren dat Cervarix niet de optimale uitwerking heeft wanneer het wordt gebruikt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Orale anticonceptiemiddelen (bijv. de pil) veroorzaken geen verlaging van de bescherming door Cervarix in klinisch onderzoek.

Gebruikt u naast Cervarix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor andere vaccins die u onlangs gekregen heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Als u zwanger bent of zwanger wordt tijdens het verloop van de vaccinatie of als u probeert zwanger te worden, wordt aangeraden om de vaccinatie uit te stellen of te onderbreken tot na de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet aannemelijk dat Cervarix uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloedt. Echter, bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

Cervarix bevat natriumchloride

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe wordt het vaccin toegediend?

Uw arts of een verpleegkundige dient Cervarix toe met een injectie in een spier van de bovenarm.

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

Cervarix is bedoeld voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar. Het totale aantal injecties dat u krijgt, hangt af van uw leeftijd ten tijde van de eerste injectie.

Als je tussen de 9 en 14 jaar oud bent

Je krijgt twee injecties:

Eerste injectie: op een gekozen tijdstip

Tweede injectie: tussen 5 en 13 maanden na de eerste injectie

Als u 15 jaar of ouder bent

U krijgt drie injecties:

Eerste injectie: op een gekozen tijdstip

Tweede injectie: 1 maand na de eerste injectie

Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Indien nodig laat het vaccinatieschema flexibiliteit toe. Vraag uw arts om meer informatie.

Indien Cervarix wordt toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Cervarix (en niet een ander vaccin tegen HPV) ook wordt gebruikt om het volledige vaccinatieschema af te ronden.

Cervarix wordt niet aanbevolen voor meisjes onder de negen jaar oud.

Het vaccin mag nooit in een ader worden toegediend.

Als u een dosis Cervarix overslaat

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige met betrekking tot vervolfbezoeken op te volgen. Indien u het bezoek aan de dokter op de vastgestelde tijd bent vergeten, vraag uw arts om advies.

Als u de complete vaccinatiereeks niet afmaakt (twee of drie injecties, afhankelijk van uw leeftijd op het moment van de vaccinatie), kan het gebeuren dat u niet de optimale afweerreactie en bescherming krijgt van de vaccinatie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische onderzoeken met Cervarix zijn de volgende:

- ◆ Zeer vaak (bijwerkingen die bij meer dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen):
 - pijn of ongemak op de plaats van de injectie
 - roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
 - hoofdpijn
 - spierpijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren (die niet komt door lichaamsbeweging)
 - moeheid

- ◆ Vaak (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 100 doses vaccin):
 - maagdarmlichtheden waaronder misselijkheid, braken, diarree en buikpijn
 - jeuk, rode huiduitslag, galbulten (urticaria)
 - gewrichtspijn
 - koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Soms (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 100 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 1.000 doses vaccin):
 - infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of luchtpijp)
 - duizeligheid
 - andere reacties op de plaats van injectie zoals een harde knobbel, tinteling of doof gevoel

Bijwerkingen die tijdens het gebruik van Cervarix zijn gemeld zijn:

- allergische reacties. Deze kunnen worden herkend door:
 - jeukende uitslag op handen en voeten,
 - zwelling van de ogen en gezicht,
 - moeilijkheden met ademen of slikken,
 - plotselinge daling in bloeddruk en verlies van bewustzijn.Deze reacties zullen over het algemeen ontstaan voordat de behandelkamer is verlaten. Echter, wanneer uw kind een van deze symptomen krijgt dient u zo snel mogelijk een arts te waarschuwen.
- opgezwollen klieren in de nek, oksel of lies
- flauwvallen, soms gepaard gaand met schudden of stijfheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Er wordt aanbevolen om het vaccin nadat het voor het eerst wordt geopend, onmiddellijk te gebruiken. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, dient het te worden bewaard in een koelkast (2°C – 8°C). Indien het niet binnen zes uur is gebruikt, dient het weggegooid te worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Humaan papillomavirus ¹ type 16-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram

¹Humaan papillomavirus = HPV

²ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ³	50 microgram
---	--------------

³geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)₃) 0,5 milligram Al³⁺ in totaal

⁴L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's), door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen afkomstig van het insect *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride (NaCl), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (NaH₂PO₄·2 H₂O) en water voor injectie.

Hoe ziet Cervarix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Suspensie voor injectie.

Cervarix is een troebele, witte suspensie.

Cervarix is verkrijgbaar in injectieflacons voor twee doseringen (1 ml) in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Cervarix dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald. Stabiliteitsgegevens tonen echter aan dat Cervarix buiten de koelkast tot drie dagen stabiel blijft bij een temperatuur van 8°C-25°C of tot 1 dag bij een temperatuur van 25°C-37°C. Indien het vaccin aan het eind van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

Bij bewaring van de injectieflacon kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatant. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de injectieflacon, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Indien u een multidoserings-injectieflacon gebruikt, dient elke 0,5 ml dosering te worden opgetrokken via een steriele naald en spuit; er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om te voorkomen dat de inhoud gecontamineerd raakt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cervarix suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16/18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cervarix is een vaccin dat zorgt voor de bescherming vanaf 9 jaar tegen ziekten veroorzaakt door infectie met humaan papillomavirussen (HPV).

Deze ziekten kunnen zijn:

- baarmoederhalskanker (kanker van de baarmoederhals (cervix) d.w.z. het onderste gedeelte van de baarmoeder (uterus)) en anale kanker
- voorstadia van baarmoederhalskanker en anale kanker (veranderingen in de cellen van de baarmoederhals, vulva (uitwendige deel van de vagina), vagina en anus die kunnen overgaan in kanker).

De Humaan Papillomavirus- (HPV-) typen in het vaccin (HPV-typen 16 en 18) zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle gevallen van baarmoederhalskankers, voor 90% van de anale kankers, voor 70% van alle HPV-gerelateerde voorstadia van kanker van de vulva en vagina en voor 78% van de HPV-gerelateerde voorstadia van kanker van de anus. Andere HPV-typen kunnen eveneens anogenitale kankers veroorzaken. Cervarix beschermt niet tegen alle HPV-typen.

Als een vrouw gevaccineerd wordt met Cervarix, dan zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) antistoffen aanmaken tegen HPV-typen 16 en 18. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat Cervarix HPV-gerelateerde ziekten voorkomt bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 jaar en ouder. Cervarix stimuleert eveneens de aanmaak van antistoffen bij meisjes van 9 tot en met 14 jaar.

Cervarix is niet besmettelijk en het kan geen aan HPV gerelateerde ziekten veroorzaken.

Cervarix wordt niet gebruikt voor de behandeling van aan HPV gerelateerde ziekten die al aanwezig zijn op het moment van vaccinatie.

Cervarix dient te worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als symptomen van een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van de tong of het gezicht optreden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u een bloedingsstoornis heeft of snel blauwe plekken oploopt.
- als u een ziekte heeft die uw weerstand tegen infecties vermindert zoals een HIV-infectie.
- als u een ernstige infectie met hoge koorts heeft. Het kan nodig zijn de vaccinatie uit te stellen tot na het herstel. Een lichte infectie zoals een verkoudheid is geen probleem, maar raadpleeg toch eerst de arts.

Flauwvallen kan voorkomen (meestal bij adolescenten) na of zelfs voor toediening van een injectie met een naald. Wanneer u of uw kind bij een eerdere injectie bent/is flauwgevallen, vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

Zoals alle vaccins biedt Cervarix mogelijk geen volledige bescherming aan alle gevaccineerde personen.

Cervarix biedt geen bescherming tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 of 18 als de personen op het moment van vaccineren al besmet zijn met humaan papillomavirus type 16 of 18.

Hoewel vaccinatie u bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker, is het geen vervanging voor routinematige screening van de baarmoederhals. U dient het advies van uw arts verder op te volgen voor wat betreft het uitstrijkje van de baarmoederhals (paptest) (test om veranderingen in de baarmoederhalscellen, veroorzaakt door een HPV-infectie, op te sporen) en preventieve en beschermende maatregelen.

Omdat Cervarix niet tegen alle typen humaan papillomavirus beschermt, dient het gebruik van geschikte voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare ziekten te worden voortgezet.

Cervarix biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd herhalingsvaccin dat difterie (d), tetanus (T), pertussis [acellulaire component] (pa) met of zonder geïnactiveerd poliomyelitis (IPV) (dTpa, dTpa-IPV vaccins) bevat of met een gecombineerd hepatitis-A- en hepatitis-B-vaccin (Twinrix) of een hepatitis-B-vaccin (Engerix B), op een aparte injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bijvoorbeeld de andere arm) gedurende hetzelfde bezoek aan de arts.

Het kan gebeuren dat Cervarix niet de optimale uitwerking heeft wanneer het wordt gebruikt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Orale anticonceptiemiddelen (bijv. de pil) veroorzaken geen verlaging van de bescherming door Cervarix in klinisch onderzoek.

Gebruikt u naast Cervarix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor andere vaccins die u onlangs gekregen heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Als u zwanger bent of zwanger wordt tijdens het verloop van de vaccinatie of als u probeert zwanger te worden, wordt aangeraden om de vaccinatie uit te stellen of te onderbreken tot na de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet aannemelijk dat Cervarix uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloedt. Echter, bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

Cervarix bevat natriumchloride

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe wordt het vaccin toegediend?

Uw arts of een verpleegkundige dient Cervarix toe met een injectie in een spier van de bovenarm.

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

Cervarix is bedoeld voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar. Het totale aantal injecties dat u krijgt, hangt af van uw leeftijd ten tijde van de eerste injectie.

Als je tussen de 9 en 14 jaar oud bent

Je krijgt twee injecties:

Eerste injectie: op een gekozen tijdstip

Tweede injectie: tussen 5 en 13 maanden na de eerste injectie

Als u 15 jaar of ouder bent

U krijgt drie injecties:

Eerste injectie: op een gekozen tijdstip

Tweede injectie: 1 maand na de eerste injectie

Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Indien nodig laat het vaccinatieschema flexibiliteit toe. Vraag uw arts om meer informatie.

Indien Cervarix wordt toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Cervarix (en niet een ander vaccin tegen HPV) ook wordt gebruikt om het volledige vaccinatieschema af te ronden.

Het vaccin mag nooit in een ader worden toegediend.

Cervarix wordt niet aanbevolen voor meisjes onder de negen jaar oud.

Als u een dosis Cervarix overslaat

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige met betrekking tot vervolgbezoeken op te volgen. Indien u het bezoek aan de dokter op de vastgestelde tijd bent vergeten, vraag uw arts om advies.

Als u de complete vaccinatierreeks niet afmaakt (twee of drie injecties, afhankelijk van uw leeftijd op het moment van de vaccinatie), kan het gebeuren dat u niet de optimale afweerreactie en bescherming krijgt van de vaccinatie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische onderzoeken met Cervarix zijn de volgende:

- ◆ Zeer vaak (bijwerkingen die bij meer dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen):
 - pijn of ongemak op de plaats van de injectie
 - roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
 - hoofdpijn
 - spierpijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren (die niet komt door lichaamsbeweging)
 - moeheid

- ◆ Vaak (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 100 doses vaccins):
 - maagdarmlachten waaronder misselijkheid, braken, diarree en buikpijn
 - jeuk, rode huiduitslag, galbulten (urticaria)
 - gewrichtspijn
 - koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

- ◆ Soms (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 100 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 1.000 doses vaccin):
 - infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of luchtpijp)
 - duizeligheid
 - andere reacties op de plaats van injectie zoals een harde knobbel, tinteling of doof gevoel

Bijwerkingen die tijdens het gebruik van Cervarix zijn gemeld zijn:

- allergische reacties. Deze kunnen worden herkend door:
 - jeukende uitslag op handen en voeten,
 - zwelling van de ogen en gezicht,
 - moeilijkheden met ademen of slikken,
 - plotselinge daling in bloeddruk en verlies van bewustzijn.

Deze reacties zullen over het algemeen ontstaan voordat de behandelkamer is verlaten. Echter, wanneer uw kind een van deze symptomen krijgt dient u zo snel mogelijk een arts te waarschuwen.

- opgezwollen klieren in de nek, oksel of lies
- flauwvallen, soms gepaard gaand met schudden of stijfheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Humaan papillomavirus ¹ type 16-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18-L1-eiwit ^{2,3,4}	20 microgram

¹Humaan papillomavirus = HPV

²ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) ³	50 microgram
---	--------------

³geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)₃) 0,5 milligram Al³⁺ in totaal

⁴L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's), door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen afkomstig van het insect *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride (NaCl), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (NaH₂PO₄·2 H₂O) en water voor injectie.

Hoe ziet Cervarix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit.

Cervarix is een troebele, witte suspensie.

Cervarix is verkrijgbaar in voorgevulde spuiten met of zonder naalden in verpakkingsgrootten van 1 en 10.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Cervarix dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald. Stabiliteitsgegevens tonen echter aan dat Cervarix buiten de koelkast tot drie dagen stabiel blijft bij een temperatuur van 8°C-25°C of tot 1 dag bij een temperatuur van 25°C-37°C. Indien het vaccin aan het eind van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

Bij bewaring van de spuit kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatant. Dit is geen teken van bederf.

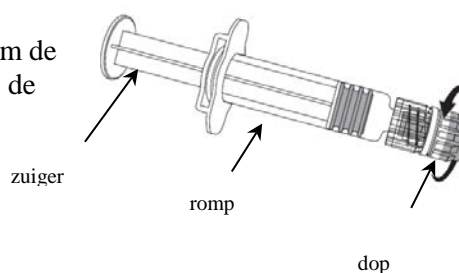
Vóór toediening dient de inhoud van de spuit, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk.

Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

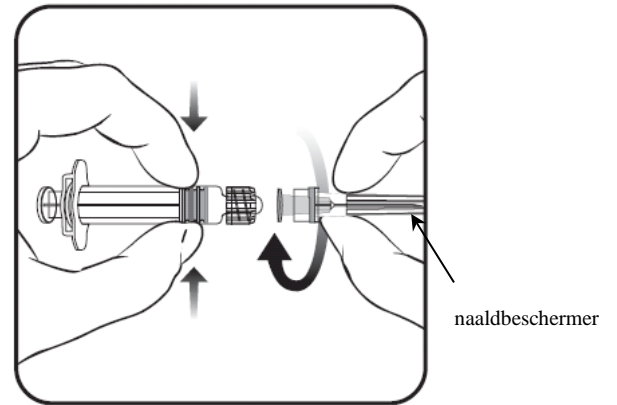
Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Instructies voor toediening van het vaccin aanwezig in een voorgevulde spuit

1. Houd de **romp** van de spuit in de ene hand (vermijd het om de zuiger van de spuit vast te houden) en draai het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien.



2. Om de naald op de spuit te bevestigen, draai de naald met de klok mee op de spuit totdat u een weerstand voelt (zie plaatje).
3. Verwijder de naaldbeschermer, wat soms een beetje stroef kan gaan.



4. Dien het vaccin toe.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.