Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cervarix, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta i förfylld spruta
Cervarix, injektionsvätska, suspension i injektionsflaska
Cervarix, injektionsvätska, suspension i flerdos injektionsflaska

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Humant papillomvirus[1] typ 16 L[1] protein[2, 3, 4]	20 mikrogram
Humant papillomvirus[1] typ 18 L1 protein[2,3,4]	20 mikrogram
[1]Humant papillomvirus = HPV	
[2]adjuvans AS04 innehållande:	
3-*O*-desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL)[3]	50 mikrogram
[3]adsorberat på aluminiumhydroxid, hydratiserad ($Al(OH)_3$)	0,5 milligram Al^{3+} (totalt)

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Mjölkaktig, vit suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Cervarix bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Val av vaccinationsschema beror på patientens ålder.

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

*Om den andra vaccindosen ges inom 5 månader efter den första dosen, bör en tredje vaccindos alltid ges.
**Om flexibilitet i vaccinationsschemat är nödvändig, kan den andra dosen ges mellan 1 månad och 2,5 månader efter den första dosen och den tredje dosen mellan 5 och 12 månader efter den första dosen.

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

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

Pediatrisk population(barn <9 års ålder)

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Användning tillsammans med andra vacciner

Cervarix kan ges samtidigt med ett kombinerat boostervaccin som innehåller difteri (d), stelkramp (T) och kikhosta [acellulärt] (pa) med/utan polio [inaktiverat] (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-vaccin) utan någon klinisk

relevant påverkan på ingående komponenters antikroppssvar. Vid sekventiell administrering av ett kombinerat dTpa-IPV-vaccin följt av Cervarix som gavs en månad senare sågs dock en tendens till lägre anti-HPV-16 och anti-HPV 18 GMT-värden jämfört med enbart Cervarix. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Cervarix kan även ges samtidigt med tetanuskonjugerat meningokockgrupp A, C, W-135, Y vaccin (MenACWY-TT), med kombinerat hepatit A-(inaktiverat) och hepatit B-(rDNA) (Twinrix) vaccin eller ett hepatit B-(rDNA) vaccin (Engerix-B).
Samtidig administrering av Cervarix och Twinrix (HAB vaccin) visade inte någon kliniskt relevant påverkan på antikroppssvaret mot HPV- och hepatit A antigen. GMT för anti-HBs var signifikant lägre vid samtidig administrering, men den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd eftersom seroprotektionsfrekvensen inte påverkades. Andelen individer som uppnådde anti-HBs ≥10 mIE/ml var 98,3 % vid samtidig vaccination och 100 % för enbart Twinrix. Liknande resultat sågs när Cervarix gavs samtidigt med Engerix-B då 97, 9 % av individerna uppnådde anti-HBs ≥10 mIE/ml jämfört med 100 % för enbart Engerix-B.

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

Användning tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel

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

Användning tillsammans med immunsuppressiva läkemedel för systemiskt bruk

Se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

Frekvenserna är:
Mycket vanlig (≥1/10)
Vanlig (≥1/100, <1/10)
Mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Kliniska prövningar		
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Övre luftvägsinfektion
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinala symtom inklusive illamående, kräkning, diarré och buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda/pruritus, utslag, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi
	Mycket vanliga	

Allmäna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktioner vid injektionsstället inklusive smärta, rodnad, svullnad, trötthet
	Vanliga	Feber (≥38°C)
	Mindre vanliga	Andra reaktioner vid injektionsstället såsom skleros, lokal parestesi
Erfarenheter efter lansering		
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens*	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Allergiska reaktioner (inkluderande anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner), angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens*	Synkope och vasovagala reaktioner på injektionen, ibland åtföljt av rörelser av tonisk-klonisk typ (se avsnitt 4.4)

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Kliniska prövningar

Klinisk effekt hos kvinnor i åldern 15-25 år

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

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

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

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

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

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

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

Kvinnor (N=1 113) vaccinerades i studie 001 och utvärderades för effekt fram till månad 27. En del av kvinnorna (N=776) som vaccinerats i studie 001 följdes i studie 007 i upp till 6,4 år (cirka 77 månader) efter första dosen (medelvärde för uppföljningen var 5,9 år). Fem fall av 12 månaders persisterande HPV 16-/18-infektion (4 HPV 16, 1 HPV-18) fanns i kontrollgruppen och ett fall av HPV 16-infektion fanns i vaccingruppen i studie 001. I studie 007 var effekten av Cervarix på 12 månaders persisterande HPV 16/18-infektion 100 % (95 % CI: 80,5, 100). Det fanns sexton fall av persisterande HPV 16-infektion och fem fall av persisterande HPV 18-infektion, alla i kontrollgruppen.

I studie HPV-023 följdes individer från den brasilianska kohorten (N=437) i studie 001/007 i genomsnitt 8,9 år (standardavvikelse 0,4 år) efter den första dosen. Vid studiens slut fanns inga fall av infektion eller histopatologiska lesioner orsakade av HPV 16 eller HPV 18 i vaccingruppen i studie HPV-023. Fyra fall av 6

månaders persisterande infektion och ett fall av 12 månaders persisterande infektion fanns i placebogruppen. Studien var inte utformad att påvisa skillnad mellan vaccin- och placebogrupperna för dessa endpoint.

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

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

Totalt var 74% av kvinnorna som inkluderades naiva för både HPV 16 och HPV 18 (d.v.s. DNA-negativa och seronegativa vid studiestart).
Två analyser av studie HPV-008 har utförts: en händelse-utlöst analys genomfördes när minst 36 CIN2+ fall orsakade av HPV 16/18 ackumulerats i ATP-kohorten och en analys genomfördes vid studiens avslutande.

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

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

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort(1)		
	Analys vid studiens slut(3)		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontroll (N = 7 305)	% Effekt (95 % CI)
	n(2)	n	
CIN 2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN 3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

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

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

Ytterligare utredning av fallen med flera HPV-typer inkluderade HPV-typer som detekterats med ”Polymerase Chain Reaction” (PCR) i minst ett av de två tidigare cytologiproven, förutom typer som detekterats i lesionen för att särskilja HPV-typen(erna) som mest sannolikt orsakat lesionen

(HPV-typsbedömning). Denna post-hoc analys exkluderade fall (i vaccingruppen och i kontrollgruppen) som inte ansågs ha ett orsakssamband med HPV 16 eller HPV 18 infektioner som uppkommit under studien. Baserat på post-hoc analysen för HPV-typsbedömning fanns det ett fall av CIN 2+ i vaccingruppen jämfört med 92 fall i kontrollgruppen (effekt 98,9 % (95 % CI: 93,8;100) och inga fall av CIN 3+ i vaccingruppen jämfört med 22 fall i kontrollgruppen (effekt 100 % (95 % CI: 81,8; 100) i analysen vid studiens slut.

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

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

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

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

HPV 16/18 endpoint	ATP-kohort[1]		
	Analys vid studiens slut[2]		
	Cervarix (N=7 338)	Kontroll (N=7 305)	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
6 månaders persisterande infektion	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0;96,1)
12 månaders persisterande infektion	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4;95,4)

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

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

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

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

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

Den totala vaccinerade kohorten (TVC) inkluderade alla individer som fick minst en dos av vaccinet, oavsett deras HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderade kvinnor med eller

utan pågående och/eller tidigare HPV-infektion. Räkning av antal fall i TVC-kohorten startade på dag 1 efter den första dosen.
Den beräknade effekten är lägre i TVC-kohorten eftersom denna kohort inkluderar kvinnor med pågående infektioner/lesioner som inte förväntas påverkas av Cervarix.
TVC motsvarar huvudsakligen den allmänna kvinnliga befolkningen i åldrarna 15-25 år.

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

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

HPV 16/18 endpoint	TVC[1]		
	Analys vid studiens slut[2]		
	Cervarix (N =8 694)	Kontroll (N =8 708)	% Effekt (95 % CI)
	n	N	
CIN 2+	90	228	60,7 % (49,6;69,5)
CIN 3+	51	94	45,7 % (22,9;62,2)

N = antal patienter inkluderade i varje grupp
n = antal fall
[1] TVC: alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart. Denna kohort inkluderar kvinnor med tidigare infektioner/lesioner.
[2] Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1

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

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

HPV 16/18 endpoint	TVC[1]		
	Analys vid studiens slut[2]		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95 % CI)
	n/N	n/N	
6 månaders persisterande infektion	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6;64,8)
12 månaders persisterande infektion	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7;62,8)

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

Vaccinets övergripande påverkan på cervikal HPV-sjukdomsbörda

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

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

	Analys vid studiens slut[3]				
	Cervarix		Kontroll		% Effekt (95 % CI)
	N	Fall	N	Fall	
CIN 2+					
TVC-naiv[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)
CIN 3+					
TVC-naiv[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 = antal patienter inkluderade i varje grupp
[1] TVC-naiv: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) som hade normal cytologi, var HPV DNA-negativa för 14 onkogena HPV-typer och seronegativa för HPV 16 och HPV 18 vid studiestart.
[2] TVC: inkluderar alla vaccinerade studiepatienter (som fick minst en dos av vaccinet) oavsett HPV DNA-status, cytologi och serostatus vid studiestart.
[3] Genomsnittlig uppföljning på 44 månader efter dos 1

I analysen vid studiens slut reducerade Cervarix de definitiva cervikala behandlingsåtgärderna (inkluderar loop electrosurgical excision procedure [LEEP], kallknivskonisering, och laserbehandling) med 70,2 % (95 % CI: 57,8;79,3) i den TVC-naiva kohorten och med 33,2 % (9 5% CI: 20,8;43,7) i TVC-kohorten.

Korsskyddseffekt

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

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

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

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

HPV-typ	ATP[1]					
	6 månaders persisterande infektion			CIN 2+		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt	Cervarix	Kontroll	% Effekt
	n	n	(95 % CI)	n	n	(95 % CI)
HPV 16–relaterade typer (A9–species)						
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 % (<0,0;17,2)	3	8	62,5 % (<0,0;93,6)
HPV 52	346	374	8,3 % (<0,0;21,0)	24	33	27,6 % (<0,0;59,1)
HPV 58	144	122	-18,3 % (<0,0;7,7)	15	21	28,5 % (<0,0;65,7)
HPV 18–relaterade typer (A7–species)						
HPV 39	175	184	4,8 % (<0,0;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 % (<0,0;23,8)	1	5	80,0 % (<0,0;99,6)
HPV 68	165	169	2,6 % (<0,0;21,9)	11	15	26,8 % (<0,0;69,6)
Övriga typer						
HPV 51	349	416	16,6 % (3,6;27,9)	21	46	54,4 % (22,0;74,2)
HPV 56	226	215	-5,3 % (<0,0;13,1)	7	13	46,1 % (<0,0;81,8)
HPV 66	211	215	2,3 % (<0,0;19,6)	7	16	56,4 % (<0,0;84,8)

n= antal fall

[1] ATP: kvinnor som fick 3 vaccindoser samt var DNA-negativa vid månad 0 och månad 6 för den relevanta HPV-typen.

Gränserna för konfidensintervallet avseende vaccinets effekt beräknades. Effekten anses inte statistiskt signifikant när värdet noll ingår i intervallet, d.v.s. när den nedre gränsen för konfidensintervallet är <0.

Effekten mot CIN 3 visades endast för HPV 31 och det fanns inget bevis för skydd mot AIS för någon av HPV-typerna.

Klinisk effekt hos kvinnor 26 år och äldre

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

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

Vaccineffekten vid studiens slut sammanfattas i nedanstående tabell.

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

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

Endpoint	ATP(1)			TVC(2)		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt	Cervarix	Kontroll	% Effekt
	n/N	n/N	(96,2 % CI)	n/N	n/N	(96,2 % CI)
HPV-16/18						
6M PI och/eller CIN1+	7/1 852	71/1 818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8 % (43,8; 67,0)
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 % (<0,0; 99,7)	33/2 733	51/2 735	35,8 % (<0,0; 61,0)
ASCUS+	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 hos patienter som var seropositiva endast vid baslinjen	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7 % (6,3; 60,4)
Korsskyddseffekt						
HPV 31 6M PI	10/2 073	29/2 090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2 762	71/2 775	29 % (<0,0; 52,5)
HPV 45 6M PI	9/2 106	30/2 088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2 762	60/2 775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV 31 ASCUS+	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 ASCUS+	5/2 150	23/2 125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2 727	38/2 732	66,1 % (32,7; 84,1)
N= antal patienter i varje grupp						

n= antal patienter som rapporterat minst ett fall i varje grupp
6M PI = 6 månaders persisterande infektion
CI = konfidensintervall
ASCUS= atypiska celler av okänd betydelse (avvikande cytologi)
(1) 3 vaccindoser, DNA-negativ och seronegativ vid månad 0 (om inte specificerad) och DNA-negativ vid månad 6 för den relevanta HPV-typen (HPV 16 och/eller HPV 18).
(2) minst en vaccindos oavsett HPV DNA- och serostatus (om inte specificerad) vid månad 0. Inkluderar 15 % patienter med tidigare HPV-sjukdom/infektion.

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

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

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

Immunogenicitet

Immunsvar mot Cervarix efter den primära vaccinationsserien

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

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

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

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

Varaktighet av immunsvar mot Cervarix

I studie 001/007 som inkluderade kvinnor 15-25 år vid tiden för vaccination studerades immunsvaret mot HPV 16 och HPV 18 i upp till 76 månader efter första vaccinationen. I studie 023 (en subgrupp från studie 001/007) studerades detta immunsvar vidare i upp till 113 månader. 92 försökspersoner i vaccingruppen hade immunogenicitetsdata vid [M107-M113] intervallet efter den första vaccindosen med en median uppföljningstid på 8,9 år. Av dessa personer var 100 % (95 % CI: 96,1;100) fortsatt seropositiva för HPV 16 och HPV 18 i ELISA-testet.
De vaccininducerade IgG-nivåerna (GMT) för både HPV 16 och HPV 18 var som högst månad 7, minskade sedan och nådde en platå från månad 18 upp till [M107-M113] intervallet med ELISA GMT värden för både HPV 16 och HPV 18 som fortfarande var minst 10 gånger högre än de ELISA GMT värden som observerats hos kvinnor som läkt ut en tidigare HPV-infektion.

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

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

Belägg för anamnestiskt svar (immunologiskt minne)

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

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

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

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

I kliniska prövningar (HPV-070 och HPV-048) som genomfördes på flickor 9-14 år som vaccinerades enligt ett 2-dosschema (0, 6 månader eller 0, 12 månader) och unga kvinnor 15-25 år som fick Cervarix enligt 0, 1, 6 månaders standardschema serokonverterade alla studiepatienterna för både HPV 16 och 18 en månad efter den andra dosen. Hos flickor 9-14 år var immunsvaret efter 2 doser ”non-inferior” jämfört med svaret efter 3 doser hos kvinnor 15-25 år.

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

Varaktighet av immunsvar hos kvinnor 26 år och äldre

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

Immunogenicitet hos pojkar och män i åldern 10-18 år

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

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

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

Immunogenicitet hos hiv-infekterade kvinnor

Två kliniska studier utvärderade Cervarix säkerhet och immunogenicitet:

1. I studie HPV-020 som genomfördes i Sydafrika fick 22 icke hiv-infekterade och 42 hiv-infekterade individer (WHO klinisk fas 1; ATP-kohort för immunogenicitet) Cervarix.
2. Studie HPV-019, en studie som jämförde Cervarix och fyrvalent HPV-vaccin, inkluderade 289 (ATP-kohort = 157) icke hiv-infekterade och 257 (ATP.kohort = 166) hiv-infekterade kvinnor i åldern 15-25 år från Brasilien, Estland, Indien och Thailand.

Vid studiens början, var hiv-infekterade individer tvungna: att vara asymptomatiska oavsett tidigare kliniska stadium; en virusmängd under detekterbara nivåer (d.v.s. virusmängd < 400 kopior/ml) i minst 6 månader under antiretroviral behandling (ART) (HPV-020) eller högaktiv antiretroviral behandling (HAART) under minst ett år (HPV-019); att inte diagnostiseras med aktiv tuberkulos (TB) eller stå på tuberkulos-behandling; I HPV-019 endast - ha ett CD4-cellantal > 350 celler/mm^3.

När studierna startade var de HIV infekterade studiedeltagarna asymptomatiska oavsett vilket kliniskt stadium de haft tidigare, de hade stått på antiretroviral behandling (ART) i 6 månader eller högaktiv antiretroviral behandling (HAART) i minst 1 år och hade icke-detekterbara virus-nivåer (Virusmängd < 400 kopior/mm^3) under behandlingen, de var inte diagnostiserade med turberkulos (TB) eller stod på tuberkulos -behandling. I HPV-019 endast - ha ett CD4-cellantal > 350 celler/mm^3
100% av de hiv-infekterade studiedeltagarna i ATP gruppen som fått Cervarix serkonverterade för båda antigen i månad 7 i båda studierna. 24 månader efter vaccination med cervarix i HPV 19 studien var 100 % seropositiva för HPV 16 och >96 % för HPV 18. Antikroppsnivån. Den geometriska medelkoncentrationen (gmc), var mer än 12 gånger högre än vid naturlig HPV-infektion.
I båda studierna tenderade antikropps-GMC hos hiv-infekterade individer vara lägre än hos hiv-negativa individer. I HPV-019 visades överlägsna immunsvar (neutraliserande antikroppar) mot både HPV-16-antigen er och HPV-18-antigener med Cervarix jämfört med fyrvalent HPV-vaccin månad 7 hos hiv-infekterade individer. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd. Kliniska effektdata saknas angående skydd mot persisterande infektion eller prekancerösa lesioner hos hiv-infekterade kvinnor.

Den observerade reaktogeniciteten och säkerhetsprofilen för Cervarix hos hiv-infekterade kvinnor var likvärdig med den visade säkerhetsprofilen hos friska individer (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid (NaCl)
Natriumdivätefosfatdihydrat ($NaH_2PO_4.2\ H_2O$)
Vatten för injektionsvätskor

Adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

5 år.

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Flerdos injektionsflaska
För information om förvaring efter öppnande, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta
0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I glas) med kolvring (butylgummi) och med ett skyddslock.

Förpackningar om 1 och 10 stycken med eller utan nålar.

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

Förpackningar med 1, 10 eller 100 stycken.

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

Förpackningar med 1, 10 eller 100 stycken .

Skyddslocket och gummikolvringen på den förfyllda sprutan och proppen på injektionsflaskan är av syntetiskt gummi.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

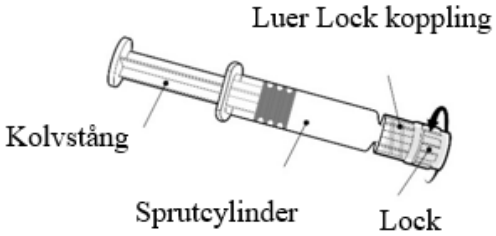
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

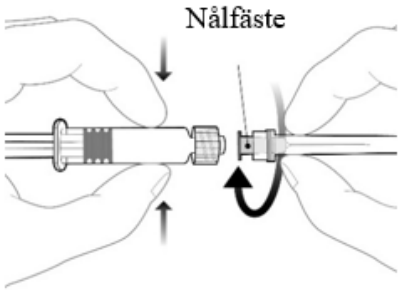
Omskakas väl före användning.

Instruktioner för den förfylld spruta:



Håll alltid i sprutcylindern, inte i kolvstången.

Skruva av locket på sprutan genom att vrida den motsols.



Fäst nålen på sprutan genom att ansluta den till Luer Lock kopplingen och rotera ett kvarts varv medsols tills du känner att den låser sig.

Dra inte ut kolvstången ur sprutcylindern, om detta sker ska vaccinet inte administreras.

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

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

Omskakas väl före användning.

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

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

Omskakas väl före användning.

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

Destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Förfylld spruta
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

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

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 september 2007

Förnyat godkännande: 17 september 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-26

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