

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 genitale laesies (van de cervix, vulva en vagina) en baarmoederhalskanker veroorzaakt door bepaalde oncogene humane papillomavirussen (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.
vanaf 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

Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij meisjes 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).

4.3 Contra-indicaties

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

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

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 in adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonisch bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Cervarix 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 oncogeen-gerelateerde HPV-typen (zie rubriek 5.1). Vandaar dat adequate voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen gebruikt moeten blijven worden.

Cervarix is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of een reeds bestaande klinische ziekte. Er is van Cervarix niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is aangewezen 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 blijven volgen.

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

Uitgezonderd voor asymptomatische humane immunodeficiëntievirus (hiv-) geïnfecteerde personen 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 verwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij alle klinische studies werden personen uitgesloten van deelname die minder dan drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten afkomstig van bloed hadden ontvangen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd booster vaccin 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 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 werkzaamheidsstudies 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

Zoals voor andere vaccins geldt, kan het zijn dat bij patiënten, die worden behandeld met immunosuppressiva, mogelijk geen adequate respons wordt opgewekt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Gegevens verzameld bij zwangere vrouwen afkomstig uit zwangerschapsregisters, epidemiologische studies en onbedoelde blootstelling tijdens klinische studies 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 klinisch ontwikkelingsprogramma, waaronder 5.387 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in zwangerschapsuitkomst (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen deze 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 voltdragen.

Borstvoeding

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud waren op het tijdstip van inclusie) werden geïncubeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 personen, terwijl 13.811 personen 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.

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

Lijst van bijwerkingen

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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

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

- *Klinische onderzoeksgegevens*

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale symptomen waaronder nausea, braken, diarree en abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: jeuken/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 (≥ 38 C)

Soms: andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie

Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel is 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.

- *Postmarketinggegevens*

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen:

Allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties), angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen:

Syncope of vasovagale reacties op injectie, soms gepaard met tonisch-clonische bewegingen (zie rubriek 4.4)

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 capside-L1-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 en 70% van de gevallen van HPV-gerelateerde hooggradige intraepitheliale neoplasie van vulva en vagina veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18. Andere oncogene HPV-typen kunnen eveneens baarmoederhalskanker 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 “premaligene 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) en hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vagina (VaIN2/3).

Klinische studies

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

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

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

- negatief waren getest op de 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). Cervix Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) graad 2 en 3 (CIN2/3) en cervix 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.

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 ook vrouwen opgenomen met normale tot laaggradige cytologie bij start van de deelname en waren vrouwen met een hooggradige cytologie (0,5% van de totale populatie) uitgesloten. De telling van het aantal gevallen voor de 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: betreft 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 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 de HPV-type(s) te identificeren die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn 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: inclusief 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.

De *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: inclusief 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 de 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 cervix 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).

De TVC-naïeve 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				
	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, 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 non-vaccin oncogene HPV-typen. De studie was niet 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 types (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 types (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 types						
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, 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 5777 vrouwen van 26 jaar en ouder deelnamen. De studie werd uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika, Pacifisch Azië en Europa. Vrouwen met een voorgeschiedenis van ziekte door HPV of HPV-infectie konden deelnemen. Een tussentijdse analyse werd uitgevoerd toen alle personen de studievizite in maand 48 hadden afgelegd.

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op het ATP-cohort voor werkzaamheid en het TVC.

De werkzaamheid van het vaccin tegen een 6 maanden persisterende infectie met HPV-16/18 (relevante surrogaatmarker voor baarmoederhalskanker) is samengevat in de volgende tabel.

Tabel 7: Werkzaamheid van het vaccin tegen 6 M PI met HPV 16/18 in ATP en TVC.

HPV-16/18 eindpunt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (97,7% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (97,7% BI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M PI	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= aantal personen in elke groep
n= aantal personen per groep die minimaal één event hebben gerapporteerd
6M PI = 6 maanden persisterende infectie
BI=betrouwbaarheidsinterval
⁽¹⁾ 3 doses van het vaccin, DNA-negatief en seronegatief in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor de relevante HPV types (HPV-16 en/of HPV-18)
⁽²⁾ minimaal één dosis van het vaccin, onafhankelijk van HPV DNA en serostatus in maand 0. Het percentage personen met een voorgeschiedenis van ziekte door HPV of HPV-infectie bedroeg 15%.

Vaccin werkzaamheid tegen 6 maanden persisterende infectie was 79,1% (97,7% BI[27,6;95,9] voor HPV-31 en 76,9% (97,7% BI [18,5;95,6]) voor HPV-45 in het ATP-cohort (3 doses van het vaccin, DNA-negatief in maand 0 en 6 voor het relevante HPV-type).

Vaccinwerkzaamheid tegen 6 maanden persisterende infectie was 23,2% (97,7% BI [-23,3; 52,5]) voor HPV-31 en 67,7% (97,7% BI [35,9; 84,9]) voor HPV-45 in het TVC.

Immunogeniciteit

Immuunrespons op Cervarix na een primair vaccinatieregime

Er is momenteel 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.

In klinische studies 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). Zowel oorspronkelijk seropositieve als seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

Aanhoudende 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 met een mediaan 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 plateauwaarde ELISA GMT's waren voor zowel HPV-16 als HPV-18 minstens 10 maal hoger dan de ELISA 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 andere klinische studie (studie 014) die 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. Desalniettemin bleven alle personen seropositief voor beide typen gedurende de follow-up fase (tot ten minste maand 18) en behielden antilichaamwaarden ver boven het niveau van een natuurlijke infectie.

Bewijs van Anamneserespons (immuungeheugen)

In studie 024 (een onderdeel van studie 001/007) werd een boosterdosering 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-immunorespons op HPV-16 en HPV-18 (gemeten via ELISA) waargenomen één week en één maand na de dosering om een respons uit te lokken. 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 type 16 en 18 na de derde dosis (op maand 7). De GMTs 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 studies (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 studies (HPV-070 en HPV-048) die worden uitgevoerd bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud die een 2-dosischema krijgen (0, 6 of 0, 12 maanden) en jonge vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud die Cervarix krijgen 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.

Immunogeniciteit bij vrouwen van 26 jaar en ouder

In de fase III-studie (HPV-015) bij vrouwen van 26 jaar en ouder bleven respectievelijk 100% en 99,4% van de initieel seronegatieve vrouwen seropositief voor anti-HPV-16- en anti-HPV-18-antilichamen op het 48-maandentijdstip, dat wil zeggen 42 maanden nadat het volledige vaccinatieschema was afgerond. 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 48.

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 uit 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 in de monodoseringscontainers 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 .

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 kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatans. 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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/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 genitale laesies (van de cervix, vulva en vagina) en baarmoederhalskanker veroorzaakt door bepaalde oncogene humane papillomavirussen (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.
vanaf 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).

Pediatrische patiënten

Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij meisjes 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).

4.3 Contra-indicaties

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

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

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 in adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonisch bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Cervarix 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 oncogeen-gerelateerde HPV-typen (zie rubriek 5.1). Vandaar dat adequate voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen gebruikt moeten blijven worden.

Cervarix is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of een reeds bestaande klinische ziekte. Er is van Cervarix niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is aangewezen 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 blijven volgen.

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

Uitgezonderd voor asymptomatische humane immunodeficiëntievirus (hiv) geïnfecteerde personen 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 verwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij alle klinische studies werden personen uitgesloten van deelname die minder dan drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten afkomstig van bloed hadden ontvangen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd booster vaccin 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 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 werkzaamheidsstudies 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

Zoals voor andere vaccins geldt, kan het zijn dat bij patiënten, die worden behandeld met immunosuppressiva, mogelijk geen adequate respons wordt opgewekt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Gegevens verzameld bij zwangere vrouwen afkomstig uit zwangerschapsregisters, epidemiologische studies en onbedoelde blootstelling tijdens klinische studies 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 klinisch ontwikkelingsprogramma, waaronder 5.387 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in zwangerschapsuitkomst (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen deze 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 voldragen.

Borstvoeding

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud waren op het tijdstip van inclusie) werden geïncludeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 personen, terwijl 13.811 personen 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.

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

Lijst van bijwerkingen

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

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeerv vaak ($\geq 1/10$)

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

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

- *Klinische onderzoeksgegevens*

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeerv vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale symptomen waaronder nausea, braken, diarree en abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: jeuken/pruritus, rash, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeerv vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeerv vaak: injectieplaatsreacties zoals pijn, roodheid, zwelling; vermoeidheid

Vaak: koorts ($\geq 38^\circ\text{C}$)

Soms: andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie

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

- *Postmarketinggegevens*

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen:

Allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties), angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen:

Syncope of vasovagale reacties op injectie, soms gepaard met tonisch-clonische bewegingen (zie rubriek 4.4)

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 en 70% van de gevallen van HPV-gerelateerde hooggradige intraepitheliale neoplasie van vulva en vagina veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18. Andere oncogene HPV-typen kunnen eveneens baarmoederhalskanker 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 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) en hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vagina (VaIN2/3).

Klinische studies

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

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

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

- negatief waren getest op de oncogene 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). Cervix Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) graad 2 en 3 (CIN2/3) en cervix 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.

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 ook vrouwen opgenomen met normale tot laaggradige cytologie bij start van de deelname en waren vrouwen met een hooggradige cytologie (0,5% van de totale populatie) uitgesloten. De telling van het aantal gevallen voor de 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 cervi-laesies geassocieerd met HPV-16/18 (ATP-cohort)

HPV-16/18 eindpunt	ATP-cohort ⁽¹⁾		
	Eind-van-de-studie-analyse		
	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: betreft 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 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 de HPV-type(s) te identificeren die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn 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: inclusief 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.

De *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: inclusief 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 de 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 tenminste 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 cervix 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 (Tabel 5) aan het eind van de studie.

De TVC-naïeve 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				
	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, 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 non-vaccin oncogene HPV-typen. De studie was niet 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 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

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 types (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 types (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 types						
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, 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 5777 vrouwen van 26 jaar en ouder deelnamen. De studie werd uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika, Pacifisch Azië en Europa. Vrouwen met een voorgeschiedenis van ziekte door HPV of HPV-infectie konden deelnemen. Een tussentijdse analyse werd uitgevoerd toen alle personen de studievisite in maand 48 hadden afgelegd.

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op het ATP-cohort voor werkzaamheid en het TVC.

De werkzaamheid van het vaccin tegen een 6 maanden persisterende infectie met HPV-16/18 (relevante surrogaatmarker voor baarmoederhalskanker) is samengevat in de volgende tabel.

Tabel 7: Werkzaamheid van het vaccin tegen 6 M PI met HPV 16/18 in ATP en TVC.

HPV-16/18 eindpunt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (97,7% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (97,7% BI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M PI	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= aantal personen in elke groep
n= aantal personen per groep die minimaal één event hebben gerapporteerd
6M PI = 6 maanden persisterende infectie
BI = betrouwbaarheidsinterval
⁽¹⁾ 3 doses van het vaccin, DNA-negatief en seronegatief in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor de relevante HPV types (HPV-16 en/of HPV-18)
⁽²⁾ minimaal één dosis van het vaccin, onafhankelijk van HPV DNA en serostatus in maand 0. Het percentage personen met een voorgeschiedenis van ziekte door HPV of HPV-infectie bedroeg 15%.

Vaccin werkzaamheid tegen 6 maanden persisterende infectie was 79,1% (97,7% BI [27,6;95,9] voor HPV-31 en 76,9% (97,7% BI [18,5;95,6]) voor HPV-45 in het ATP-cohort (3 doses van het vaccin, DNA negatief in maand 0 en 6 voor het relevante HPV-type).

Vaccinwerkzaamheid tegen 6 maanden persisterende infectie was 23,2% (97,7% BI [-23,3; 52,5]) voor HPV-31 en 67,7% (97,7% BI [35,9; 84,9]) voor HPV-45 in het TVC.

Immunogeniciteit

Immuunrespons op Cervarix na een primair vaccinatieregime

Er is momenteel 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.

In klinische studies 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). Zowel oorspronkelijk seropositieve als seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

Aanhoudende 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 met een mediaan 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 plateauwaarde ELISA GMT's waren voor zowel HPV-16 als HPV-18 minstens 10 maal hoger dan de ELISA 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 andere klinische studie (studie 014) die 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. Desalniettemin bleven alle personen seropositief voor beide typen gedurende de follow-up fase (tot ten minste maand 18) en behielden antilichaamwaarden ver boven het niveau van een natuurlijke infectie.

Bewijs van Anamneserespons (immuungeheugen)

In studie 024 (een onderdeel van studie 001/007) werd een boosterdosering 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-immunrespons op HPV-16 en HPV-18 (gemeten via ELISA) waargenomen één week en één maand na de dosering om een respons uit te lokken. 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 type 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 studies (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 studies (HPV-070 en HPV-048) die worden uitgevoerd bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud die een 2-dosis schema krijgen (0, 6 of 0, 12 maanden) en jonge vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud die Cervarix krijgen 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 immunrespons 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.

Immunogeniciteit bij vrouwen van 26 jaar en ouder

In de fase III studie (HPV-015) bij vrouwen van 26 jaar en ouder bleven respectievelijk 100% en 99,4% van de initieel seronegatieve vrouwen seropositief voor anti-HPV-16- en anti-HPV-18-antilichamen op het 48-maandentijdstip, dat wil zeggen 42 maanden nadat het volledige vaccinatieschema was afgerond. 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 48.

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 uit 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 in de multidoseringscontainers 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 .

Het wordt aanbevolen het middel direct nadat het voor het eerst geopend wordt, te gebruiken. Indien het middel 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 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 kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatans. 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 EERSTE VERGUNNING VERLENING/VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING 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 genitale laesies (van de cervix, vulva en vagina) en baarmoederhalskanker veroorzaakt door bepaalde oncogene humane papillomavirussen (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.
vanaf 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

Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij meisjes 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).

4.3 Contra-indicaties

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

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

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 in adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonisch bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Cervarix 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 oncogeen-gerelateerde HPV-typen (zie rubriek 5.1). Vandaar dat adequate voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen gebruikt moeten blijven worden.

Cervarix is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of een reeds bestaande klinische ziekte. Er is van Cervarix niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is aangewezen 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 blijven volgen.

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

Uitgezonderd voor asymptomatische humane immunodeficiëntievirus (hiv) geïnfecteerde personen 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 verwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij alle klinische studies werden personen uitgesloten van deelname die minder dan drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten afkomstig van bloed hadden ontvangen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Cervarix kan gelijktijdig worden toegediend met een gecombineerd booster vaccin 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 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 werkzaamheidsstudies 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

Zoals voor andere vaccins geldt, kan het zijn dat bij patiënten, die worden behandeld met immunosuppressiva, mogelijk geen adequate respons wordt opgewekt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Gegevens verzameld bij zwangere vrouwen afkomstig uit zwangerschapsregisters, epidemiologische studies en onbedoelde blootstelling tijdens klinische studies 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 klinisch ontwikkelingsprogramma waaronder 5.387 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in zwangerschapsuitkomst (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen deze 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 studies 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.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies, waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud waren op het tijdstip van inclusie) werden geïncludeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 personen terwijl 13.811 personen 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.

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

Lijst van bijwerkingen

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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

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

- *Klinische onderzoeksgegevens*

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale symptomen waaronder nausea, braken, diarree en abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: jeuken/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 (≥ 38 C)

Soms: andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie

Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel is 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.

- *Postmarketinggegevens*

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen:

Allergische reacties (inclusief anafylactische en anafylactoïde reacties), angio-oedeem

Zenuwstelselaandoeningen:

Syncope of vasovagale reacties op injectie, soms gepaard met tonisch-clonische bewegingen (zie rubriek 4.4)

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 capside-L1-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 en 70% van de gevallen van HPV-gerelateerde hooggradige intraepitheliale neoplasie van vulva en vagina veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18. Andere oncogene HPV-typen kunnen eveneens baarmoederhalskanker 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 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) en hooggradige intraepitheliale neoplasie van de vagina (VaIN2/3).

Klinische studies

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

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

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

- negatief waren getest op de oncogene 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). Cervix Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) graad 2 en 3 (CIN2/3) en cervix 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.

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 ook vrouwen opgenomen met normale tot laaggradige cytologie bij start van de deelname en waren vrouwen met een hooggradige cytologie (0,5% van de totale populatie) uitgesloten. De telling van het aantal gevallen voor de 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: betreft 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 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 de HPV-type(s) te identificeren die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn 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: inclusief 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.

De *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: inclusief 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 de 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 tenminste 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 cervix 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).

De TVC-naïeve 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				
	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, 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 non-vaccin oncogene HPV-typen. De studie was niet 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 types (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 types (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 types						
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, 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 5777 vrouwen van 26 jaar en ouder deelnamen. De studie werd uitgevoerd in Noord-Amerika, Latijns-Amerika, Pacifisch Azië en Europa. Vrouwen met een voorgeschiedenis van ziekte door HPV of HPV-infectie konden deelnemen. Een tussentijdse analyse werd uitgevoerd toen alle personen de studievizite in maand 48 hadden afgelegd.

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op het ATP-cohort voor werkzaamheid en het TVC.

De werkzaamheid van het vaccin tegen een 6 maanden persisterende infectie met HPV-16/18 (relevante surrogaatmarker voor baarmoederhalskanker) is samengevat in de volgende tabel.

Tabel 7: Werkzaamheid van het vaccin tegen 6 M PI met HPV 16/18 in ATP en TVC.

HPV-16/18 eindpunt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (97,7% BI)	Cervarix	Controle	% Werkzaamheid (97,7% BI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
6M PI	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N= aantal personen in elke groep

n= aantal personen per groep die minimaal één event hebben gerapporteerd

6M PI = 6 maanden persisterende infectie

BI = betrouwbaarheidsinterval

⁽¹⁾ 3 doses van het vaccin, DNA-negatief en seronegatief in maand 0 en DNA-negatief in maand 6 voor de relevante HPV types (HPV-16 en/of HPV-18)

⁽²⁾ minimaal één dosis van het vaccin, onafhankelijk van HPV DNA en serostatus in maand 0. Het percentage personen met een voorgeschiedenis van ziekte door HPV of HPV-infectie bedroeg 15%.

Vaccin werkzaamheid tegen 6 maanden persisterende infectie was 79,1% (97,7% BI [27,6;95,9] voor HPV-31 en 76,9% (97,7% BI[18,5;95,6]) voor HPV-45 in het ATP cohort (3 doses van het vaccin, DNA-negatief in maand 0 en 6 voor het relevante HPV type).

Vaccinwerkzaamheid tegen 6-maanden persisterende infectie was 23,2% (97,7% BI [-23,3; 52,5]) voor HPV-31 en 67,7% (97,7% BI [35,9; 84,9]) voor HPV-45 in het TVC.

Immunogeniciteit

Immuunrespons op Cervarix na een primair vaccinatieregime

Er is momenteel 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.

In klinische studies 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). Zowel oorspronkelijk seropositieve als seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

Aanhoudende 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 met een mediaan 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 vaccineïnduceerde IgG (GMT's) voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikte 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 plateauwaarde ELISA GMT's waren voor zowel HPV-16 als HPV-18 minstens 10 maal hoger dan de ELISA 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 andere klinische studie (studie 014) die 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. Desalniettemin bleven alle personen seropositief voor beide typen gedurende de follow-up fase (tot ten minste maand 18) en behielden antilichaamwaarden ver boven het niveau van een natuurlijke infectie.

Bewijs van Anamneserespons (immuungeheugen)

In studie 024 (een onderdeel van studie 001/007) werd een boosterdosering 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 dosering om een respons uit te lokken. 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 type 16 en 18 na de derde dosis (op maand 7). De GMTs 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 studies (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 studies (HPV-070 en HPV-048) die worden uitgevoerd bij meisjes tussen 9 en 14 jaar oud die een 2-dosisschema krijgen (0, 6 of 0, 12 maanden) en jonge vrouwen tussen 15 en 25 jaar oud die Cervarix krijgen 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.

Immunogeniciteit bij vrouwen van 26 jaar en ouder

In de fase III studie (HPV-015) bij vrouwen van 26 jaar en ouder bleven respectievelijk 100% en 99,4% van de initieel seronegatieve vrouwen seropositief voor anti-HPV-16- en anti-HPV-18-antilichamen op het 48-maandentijdstip, dat wil zeggen 42 maanden nadat het volledige vaccinatieschema was afgerond. Alle initieel seropositieve vrouwen bleven seropositief voor zowel anti-HPV-16- als anti-HPV-18-antilichamen. Antilichaamtiters waren het hoogst op maand 7, namen daarna geleidelijk af tot maand 18 en stabiliseerden op een plateau tot aan maand 48.

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 uit 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 vaccineïnduceerde 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 in de monodoseringscontainers 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.

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 kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos, helder supernatans. Dit is geen teken van bederf.

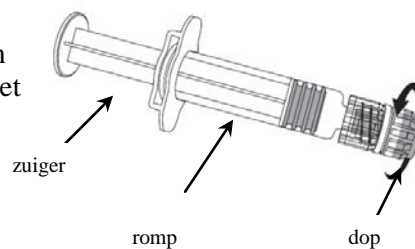
Vóór toediening dient de inhoud van de spuit, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk.

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

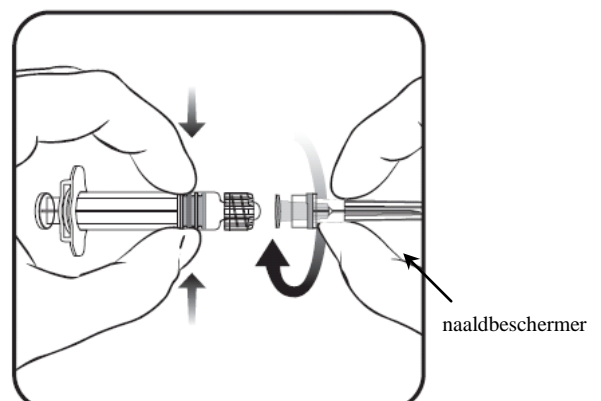
Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

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 vast te houden), 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 VERGUNNING VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING 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>).