

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Cervarix stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu  
Bóluefni gegn mannapapillomaveiru [gerðum 16 og 18] (raðbrigði, ónæmisglætt, aðsogað)

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

L1-prótein <sup>2,3,4</sup> mannapapillomaveiru <sup>1</sup> af gerð 16	20 míkrógrömm
L1-prótein <sup>2,3,4</sup> mannapapillomaveiru <sup>1</sup> af gerð 18	20 míkrógrömm

<sup>1</sup>mannapapillomaveira = Human Papillomavirus = HPV

<sup>2</sup>ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur:

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

<sup>3</sup> aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrömm Al <sup>3+</sup> samtals
--	---

<sup>4</sup>L1-prótein, á formi veirulíkra agna (VLPs – virus-like particles) sem ekki valda sýkingu, framleidd með DNA-raðbrigðaerfðatækni með baculoveiru-tjáningarformi sem notar Hi-5 Rix4446-frumur frá *Trichoplusia ni*.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa, í áfylltri sprautu.

Skýjuð, hvít dreifa. Við geymslu getur myndast fíngert hvítt botnfall með tærum litlausum vökva ofan á.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Cervarix er bóluefni til að koma í veg fyrir forstigsbreytingar í leghálsi og leghálskrabbamein af völdum ákveðinna krabbameinsvaldandi mannapapillomaveira (HPV). Sjá kafla 4.4 og 5.1 varðandi mikilvægar upplýsingar um gögn sem styðja þessa ábendingu.

Ábendingin byggir á því að sýnt hefur verið fram á virkni hjá konum á aldrinum 15-25 ára í kjölfarið á bólusetningu með Cervarix og ónæmingargetu bóluefnisins hjá stúlkum og konum á aldrinum 10-25 ára.

Notkun Cervarix skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Ráðlögð bólusetningaráætlun er 0, 1, 6 mánuðir.

Ef sveigjanleiki í bólusetningaráætlun er nauðsynlegur, má gefa annan skammtinn frá 1 mánuði til 2,5 mánuðum eftir fyrsta skammtinn og þriðja skammtinn 5 til 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn.

Ekki liggur fyrir hvort þörf er á örvunarskammti (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að þeir sem fá fyrsta skammtinn af Cervarix ljúki þriggja skammta bólusetningaráætluninni með Cervarix (sjá kafla 4.4).

#### *Börn*

Cervarix er ekki ætlað stúlkum yngri en 10 ára, vegna skorts á upplýsingum um öryggi og ónæmingargetu hjá þessum aldurshópi.

#### Lyfjagjöf

Cervarix er ætlað til inndælingar í vöðva á axlarvöðvasvæðinu (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum.

Fresta skal gjöf Cervarix hjá einstaklingum sem eru með bráð, alvarleg veikindi með hita. Hins vegar er minniháttar sýking, svo sem kvef, ekki frábending fyrir ónæmisáðgerð.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Við ákvörðun um bólusetningu hverrar konu skal tekið tillit til hættu á að hún hafi áður verið útsett fyrir HPV og hugsanlegs ávinnings hennar af bólusetningu.

Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar, skal viðeigandi læknishjálp ávallt vera aðgengileg ef sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir að bóluefnið er gefið.

Einstaklingar, einkum unglingar, geta fallið í yfirlið eftir eða jafnvel fyrir sérhverja bólusetningu, vegna sálrænna viðbragða við inndælingunni. Þessu geta fylgt nokkur taugafræðileg einkenni svo sem tímabundnar sjóntruflanir, náladofi og þankippahreyfingar í útlimum á meðan einstaklingurinn jafnar sig. Mikilvægt er að ferlar séu til staðar til að forða slysum vegna yfirliða.

Cervarix á ekki undir nokkrum kringumstæðum að gefa í æð eða í húð. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf Cervarix undir húð.

Eins og á við um önnur bóluefni sem gefin eru í vöðva, skal gæta varúðar þegar Cervarix er gefið einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhverjar blóðstorkutruflanir þar sem blæðing getur orðið eftir inndælingu í vöðva hjá slíkum sjúklingum.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að verndandi ónæmissvörun náist hjá öllum sem eru bólusettir.

Cervarix veitir aðeins vörn gegn sjúkdómum sem eru af völdum HPV af gerðum 16 og 18 og að einhverju leyti gegn sjúkdómum sem eru af völdum ákveðinna annarra krabbameinsvaldandi HPV-gerða sem eru skyldar þeim (sjá kafla 5.1). Því skal áfram nota viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

*Cervarix er aðeins ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar og hefur engin áhrif á virkar HPV-sýkingar eða staðfestan sjúkdóm. Ekki hefur verið sýnt fram á að Cervarix hafi lækandi áhrif. Bóluefnið er því ekki ætlað til meðferðar á leghálskrabbameini eða forstigsbreytingum í leghálsi. Það er heldur ekki ætlað til að fyrirbyggja framgang annarra staðfesta frumubreytinga sem tengjast HPV eða HPV-sýkinga sem eru til staðar af völdum gerða bóluefnisins eða annarra gerða (sjá kafla 5.1 „Virgni hjá konum með staðfestar HPV-16 eða HPV-18 sýkingar í upphafi rannsóknar“).*

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskimunar. Þar sem ekkert bóluefni er 100% áhrifaríkt (virkt) og Cervarix veitir ekki vernd gegn öllum gerðum HPV, eða gegn HPV-sýkingum sem eru til

staðar, er regluleg leghálsskimun því áfram mjög mikilvæg og á að fylgja leiðbeiningum á hverjum stað.

Ekki hefur að fullu verið staðfest hve lengi sjúkdómsvörnin varir. Tímasetning og þörf fyrir örvunarskammt(a) hefur ekki verið staðfest.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Cervarix hjá einstaklingum með skerta ónæmissvörun svo sem hjá HIV-smituðum sjúklingum eða sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð. Eins og á við um önnur bóluefni næst e.t.v. ekki fullnægjandi ónæmissvörun hjá þessum einstaklingum.

Engar rannsóknir varðandi öryggi, ónæmingargetu eða virkni liggja fyrir sem styðja að hægt sé að skipta á Cervarix og öðrum HPV-bóluefnum.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Í öllum klínískum rannsóknum voru undanskildir einstaklingar sem fengið höfðu immúnóglóbúlín eða blóðafurðir innan 3 mánaða fyrir fyrsta bólusetningarskammtinn.

##### *Notkun samhliða öðrum bóluefnum*

Cervarix má gefa samhliða samsettu örvunarbóluefni gegn barnaveiki (d), stífkrampa (T) og kíghósta [frumulaust] (pa), með eða án deydss mænuveikibóluefnis (IPV), (dTpa-bóluefni, dTpa-IPV-bóluefni), án þess að það hafi klínískt mikilvæg áhrif á mótefnasvar gegn einhverjum þáttanna í hvoru bóluefni fyrir sig. Gjölf samsetta dTpa-IPV-bóluefnisins og í kjölfarið Cervarix einum mánuði síðar, hafði tilhneigingu til að kalla fram lægra margfeldismeðaltal títra (Geometric Mean Titers, GMT) fyrir mótefni gegn HPV-16 og HPV-18, samanborið við Cervarix eitt og sér. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Cervarix má gefa samhliða samsettu bóluefni gegn lifrabólgu-A (deyddar veirur) og lifrabólgu-B (rDNA) (HAB-bóluefni).

Gjölf Cervarix á sama tíma og Twinrix (HAB-bóluefni) hefur ekki sýnt klínískt mikilvæga truflun á mótefnasvari við mótefnavökum frá HPV og lifrabólgu-A. Margfeldismeðaltal mótefnatíttra fyrir lifrabólgu-B var lægra við samhliða gjölf, en klínísk þýðing þessa er ekki þekkt þar sem hlutfall ónæmissvörunar hélst óbreytt. Hlutfall einstaklinga sem náði mótefnum gegn lifrabólgu-B  $\geq 10$  m a.e./ml var 98,3% við samhliða bólusetningu og 100% fyrir Twinrix eitt sér.

Ef gefa á Cervarix á sama tíma og önnur bóluefni til inndælingar skulu bóluefnin ávallt gefin á mismunandi stungustöðum.

##### *Notkun samhliða getnaðarvarnarlyfjum*

Í rannsóknum á klínískri verkun notuðu u.þ.b. 60% þeirra kvenna sem fengu Cervarix hormónagetnaðarvörn. Það er ekkert sem bendir til þess að notkun hormónagetnaðarvarna hafi áhrif á virkni Cervarix.

##### *Notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum*

Eins og á við um önnur bóluefni má búast við því að fullnægjandi svörun náist ekki hjá sjúklingum sem eru í ónæmisbælandi meðferð.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Ekki voru gerðar sértækar rannsóknir á notkun bóluefnisins hjá þunguðum konum. Í klínísku þróunarferli lyfsins voru hins vegar samtals 3.993 þunganir skráðar, þ. á m. 2.009 hjá konum sem fengið höfðu Cervarix. Yfir heildina var hlutfall þungaðra kvenna með skilgreinda útkomu (t.d. eðlilegur nýburi, afbrigðilegur nýburi, þ. á m. fæðingargallar, fyrirburafæðing og sjálfkrafa fósturlát) sambærilegt á milli meðferðarhópa.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Þessar upplýsingar nægja ekki til þess að mæla með notkun Cervarix á meðgöngu. Bólusetningu skal því frestað þar til eftir meðgöngu.

Áhrif á ungbörn á brjósti, þegar mæðrum þeirra er gefið Cervarix, hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

Cervarix skal aðeins nota meðan á brjóstagjöf stendur ef væntanlegt gagn vegur þyngra en möguleg áhætta.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að kanna áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### *Klínískar rannsóknir*

Í klínískum rannsóknum meðal stúlkna og kvenna á aldrinum 10 til 72 ára (þar af voru 79,2% á aldrinum 10-25 ára við skráningu í rannsóknina) var Cervarix gefið 16.142 einstaklingum á meðan 13.811 einstaklingar fengu lyfleysu. Þessum einstaklingum var fylgt eftir, með tilliti til alvarlegra aukaverkana, yfir allt rannsóknartímabilið. Hjá fyrirframskilgreindum undirhópi einstaklinga (Cervarix = 8130 á móti lyfleysu = 5786), var fylgst með aukaverkunum í 30 daga eftir hvern skammt.

Algengustu aukaverkanirnar eftir gjöf bóluefnisins voru verkur á stungustað sem kom fram eftir gjöf 78% allra skammta. Í flestum tilvikum voru þessi viðbrögð væg eða miðlungsmikil og stóðu ekki lengi.

Aukaverkanir sem taldar eru a.m.k hugsanlega tengdar bólusetningunni hafa verið skilgreindar eftir tíðni.

Tíðnin var skráð á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

##### Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri öndunarvegum

##### Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

Sjaldgæfar: Sundl

##### Meltingarfæri

Algengar: Einkenni frá meltingarfærum, m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og kviðverkir

##### Húð og undirhúð

Algengar: Kláði, útbrot, ofsakláði

##### Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög algengar: Vöðvaverkir

Algengar: Liðverkir

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Viðbrögð á stungustað, svo sem verkur, roði, þroti; þreyta

Algengar: Hiti ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )

Sjaldgæfar: Önnur viðbrögð á stungustað, s.s. herslismyndun, náladofi

Niðurstöður varðandi öryggi bóluæfnisins eru svipaðar hjá einstaklingum sem eru með eða hafa sögu um HPV-sýkingu í samanburði við einstaklinga sem greinst hafa neikvæðir fyrir krabbameinsvaldandi HPV-DNA eða neikvæðir fyrir mótetnum gegn HPV-16 og HPV-18 í blóði.

### *Eftirlit eftir markaðssetningu*

Þar sem greint hefur verið frá þessum aukaverkunum í tengslum við einstök tilvik er ekki mögulegt að meta tíðni þeirra með áreiðanlegum hætti.

### Blóð og eitlar

Eitlastækkun

### Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmis- og ópolsviðbrögð), ofsabjúgur

### Taugakerfi

Yfirlit eða æða- og skreyjtaugarviðbrögð við inndælingu, stundum ásamt þankippahreyfingum (sjá kafla 4.4).

## **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Papillomaveirubóluefni, ATC flokkur: J07BM02

#### *Verkunarháttur*

Cervarix er ónæmisglætt raðbrigðabóluefni sem veldur ekki sýkingu. Það er framleitt úr háhreinsuðum veirulíkum ögnum (virus-like particles (VLPs)) úr helsta próteininu, L1-próteini, í veiruhjúpi krabbameinsvaldandi HPV-gerða 16 og 18. Þar sem veirulíku agnirnar innihalda ekki DNA úr veirum geta þær ekki sýkt frumur, fjölgað sér eða valdið sjúkdómum. Dýrarannsóknir hafa sýnt að virkni L1-VLP-bóluefna byggist að stærstum hluta á vessaónæmissvörun.

HPV-16 og HPV-18 eru taldar valda u.þ.b. 70% leghálskrabbameina. Aðrar krabbameinsvaldandi gerðir HPV geta einnig valdið leghálskrabbameini (u.þ.b. 30%). HPV-45, -31 og -33 eru 3 algengustu gerðir HPV, sem ekki eru í bóluefninu, sem greindar hafa verið í flöguþekjukrabbameini í leghálsi (12,1%) og kirtilkrabbameini (8,5%).

Með hugtakinu „forstigsbreytingar í leghálsi“ í kafla 4.1 er átt við innanþekjuæxlismyndun í leghálsi á háu stigi (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN 2/3).

#### *Klínískar rannsóknir*

Virkni Cervarix var metin í tveimur tvíblindum, slembnum, II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum sem tóku til alls 19.778 kvenna á aldrinum 15 til 25 ára.

Í II. stigs rannsóknina (rannsókn 001/007) voru einungis teknar inn konur sem:

- reyndust neikvæðar fyrir krabbameinsvaldandi HPV-DNA af gerðum 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68.
- reyndust neikvæðar fyrir mótefnum gegn HPV-16 og HPV-18.
- höfðu eðlilegar frumufræðilegar rannsóknaniðurstöður

Meginendapunkturinn var tilfallandi sýking af HPV-16 og/eða HPV-18. 12 mánaða viðvarandi sýking var metin sem viðbótarendapunktur fyrir virkni.

Í III. stigs rannsóknina (rannsókn 008) voru teknar inn konur án þess að skoðað væri áður hvort HPV-sýking væri til staðar, þ.e. án tillits til frumufræðilegra rannsóknaniðurstaðna og stöðu HPV-mótefna og -DNA, við upphaf rannsóknarinnar.

Meginendapunkturinn var forstigsbreytingar í leghálsi, miðlungsmiklar eða miklar (CIN2+ (CIN2/3 eða AIS)), tengdar HPV-16 og/eða HPV-18 (HPV-16/18). Í klínísku rannsóknunum voru miðlungsmiklar eða miklar forstigsbreytingar í leghálsi (CIN2/3) og staðbundið kirtilkrabbamein í leghálsi ((AIS) adenocarcinoma in situ) notuð sem viðmið við greiningu leghálskrabbameins. Afleiddir endapunktur tóku til 6 og 12 mánaða viðvarandi sýkingar.

Viðvarandi sýking í minnst 6 mánuði hefur einnig reynst hafa þýðingu sem viðmið við greiningu á leghálskrabbameini.

#### Fyrirbyggjandi virkni gegn sýkingu af völdum HPV-16/18, hjá þýði sem ekki hafði áður sýkst af krabbameinsvaldandi HPV-gerðum

Konur (N=1113) voru bólusettar í rannsókn HPV-001 og virknin metin fram í mánuð 27. Undirhópi kvenna (N=776), bólusettum í rannsókn 001, var fylgt eftir í rannsókn 007 í allt að 6,4 ár (um það bil 77 mánuði) eftir fyrsta skammtinn (meðaleftirfylgni í 5,9 ár). Í rannsókn 001 komu upp fimm tilvik af 12 mánaða viðvarandi sýkingu af HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) í samanburðarhópnum og eitt tilvik af HPV-16 í bólusetta hópnum. Í rannsókn 007 var virkni Cervarix gegn 12 mánaða viðvarandi sýkingu af HPV-16/18, 100% (95% öryggismörk: 80,5; 100). Upp komu sextán tilvik af viðvarandi sýkingu af HPV-16 og fimm tilvik af viðvarandi sýkingu af HPV-18, öll í samanburðarhópnum.

#### Fyrirbyggjandi virkni gegn HPV-16/18 hjá konum sem ekki höfðu áður sýkst af HPV-16 og/eða HPV-18

Í rannsókn HPV-008 var aðalgreiningin á virkni gerð hjá hópi bólusettra samkvæmt rannsóknaráætlun (ATP, According To Protocol cohort) (Bólusettir samkvæmt rannsóknaráætlun: í honum voru konur sem fengu 3 skammta af bóluefni og voru DNA-neikvæðar og neikvæðar fyrir mótefnum í mánuði 0 og DNA-neikvæðar í mánuði 6 gegn HPV-gerðunum sem skoðaðar voru í greiningunni). Í þessum hópi voru konur með eðlilegar frumur eða frumubreytingar á lágu stigi í upphafi og aðeins voru útlokaðar konur með frumubreytingar á háu stigi (0,5% af öllu þýðinu). Talning tilvika í hópnum sem átti að bólusetja samkvæmt rannsóknaráætlun hófst á 1. degi eftir þriðja skammtinn af bóluefninu.

Alls voru 74% kvenna sem skráðar voru í rannsóknina ekki sýktar með HPV-16 eða HPV-18 (þ.e. DNA-neikvæðar og neikvæðar fyrir mótefnum í upphafi rannsóknarinnar). Eftirfylgni hjá konum sem tóku þátt í HPV-008 rannsókninni var að meðaltali u.þ.b. 39 mánuðir eftir fyrsta skammt hjá heildarhópi bólusettra og 35 mánuðir eftir 3. skammt hjá þeim sem bólusettir voru samkvæmt rannsóknaráætlun (ATP).

Virkni bóluefnisins gegn meginendapunktinum CIN2/3 eða AIS er sett fram í Töflu 1. Í viðbótargreiningu var virkni Cervarix metin gegn CIN3 eða AIS tengdum HPV-16/18.

**Tafla 1: Virkni bóluefnis gegn frumubreytingum í leghálsi á háu stigi er tengjast HPV-16/18 (bólusettar samkvæmt rannsóknaráætlun)**

HPV-16/18 endapunktur	Bólusettar samkvæmt rannsóknaráætlun <sup>(1)</sup>		
	Cervarix (N=7.344)	Samanburður (N=7.312)	% virkni (96,1% CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2/3 eða AIS	4	56	92,9% (79,9;98,3)
CIN3 eða AIS	2	10	80,0% (0,3;98,1)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi  
n = fjöldi tilvika

<sup>(1)</sup> Bólusettar skv. áætlun (ATP): í hópnum eru konur sem fengu 3 skammta af bóluefni, voru DNA-neikvæðar og neikvæðar fyrir mótefnum í mánuði 0 og DNA-neikvæðar í mánuði 6, gegn viðkomandi HPV-gerðum (HPV-16 eða HPV-18)

<sup>(2)</sup> Þ.m.t. 3 tilvik af CIN2/3 eða AIS og 2 tilvik af CIN3 eða AIS þar sem önnur gerð krabbameinsvaldandi HPV var greind í frumubreytingunum, samhliða HPV-16 eða HPV-18. Þessi tilvik eru undanskilin í greiningu HPV-gerða (sjá neðan við töflu).

Frekari rannsókn á tilvikunum sem innihéldu margar HPV-gerðir tók tillit til HPV-gerða sem greindar voru með pólýmerasakeðjuharfi (PCR) í að minnsta kosti öðru af fyrri frumfræðilegu sýnunum tveimur, auk gerða sem greindar voru í frumubreytingunum til að aðgreina HPV-gerðina(irnar) sem líklegast er að orsaki frumubreytingarinnar (greining HPV-gerða). Þessi orsakatengslarannsókn (post-hoc analysis) útilokaði tilvik (í bólusetta hópnum og samanburðarhópnum) sem ekki voru talin orsakast af völdum HPV-16 eða HPV-18 sýkinga, sem viðkomandi fékk meðan á rannsókninni stóð. Samkvæmt orsakatengslagreiningu á HPV-gerðum var 1 CIN2/3 eða AIS tilvik í bólusetta hópnum, á móti 53 tilvikum í samanburðarhópnum (virkni 98,1% (96,1% CI:88,4; 100)); og 0 CIN3 eða AIS tilvik í bólusetta hópnum, á móti 8 tilvikum í samanburðarhópnum (virkni 100% (96,1% CI: 36,4; 100)).

Að auki var sýnt fram á tölfræðilega marktæka virkni bóluefnisins gegn CIN2/3 eða AIS sem tengjast HPV-16 og HPV-18, fyrir hvora gerð fyrir sig.

Virkni bóluefnisins gegn CIN1 í tengslum við HPV-16/18, sem kom fram hjá hópnum sem bólusetur var samkvæmt rannsóknaráætluninni, var 94,1% (96,1% CI: 83,4; 98,5). Virkni bóluefnisins gegn CIN1/2/3 eða AIS í tengslum við HPV-16/18 sem kom fram hjá hópnum sem bólusetur var samkvæmt rannsóknaráætluninni var 91,7% (96,1% CI: 82,4; 96,7).

Virkni bóluefnisins gegn veirufraðilegum endapunktum (viðvarandi sýking í 6 mánuði og 12 mánuði) er tengjast HPV-16/18 sem kom fram hjá hópnum sem bólusetur var samkvæmt rannsóknaráætlun er sett fram í Töflu 2.

**Tafla 2: Virkni bóluefnisins gegn veirufraðilegum endapunktum er tengjast HPV-16/18 (hjá hópnum sem bólusetur var samkvæmt rannsóknaráætlun (ATP cohort))**

HPV-16/18 endapunktur	Bólusettar samkvæmt rannsóknaráætlun <sup>(1)</sup>		
	Cervarix	Samanburður	% virkni (96,1% CI)
	n/N	n/N	
Viðvarandi sýking í 6 mánuði	29/7177	488/7122	94,3 % (91,5;96,3)
Viðvarandi sýking í 12 mánuði	20/7035	227/6984	91,4% (86,1;95,0)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi  
n = fjöldi tilvika

<sup>(1)</sup> Bólusettar skv. áætlun: í hópnum voru konur sem fengu 3 skammta af bóluefni, voru DNA-neikvæðar og neikvæðar fyrir mótefnum í mánuði 0 og DNA-neikvæðar í mánuði 6 gegn viðeigandi HPV-gerðum (HPV-16 eða HPV-18).

Virkni gegn HPV-16/18 hjá konum með staðfesta HPV-16 eða HPV-18 sýkingu í upphafi rannsókna.

Engar vísbendingar komu fram um vörn gegn sjúkdómum af völdum HPV-gerða, sem konurnar voru þegar DNA-jákvæðar fyrir, við skráningu í rannsóknina. Hins vegar voru konur sem sýktar voru

(HPV-DNA-jákvæðar) af annarri HPV-gerðinni sem bóluefnið er ætlað gegn, áður en bólusetningin fór fram, varðar gegn sjúkdómum af völdum hinnar HPV-gerðarinnar.

Virgni gegn HPV-gerðum 16 og 18 hjá konum með eða án fyrri sýkingar eða sjúkdóms

Í heildarþýði bólusettra (TVC, total vaccinated cohort) voru allir sem fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu, óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufraðilegum greiningum og mótefnastöðu í upphafi. Í þessu þýði voru konur með eða án yfirstandandi og/eða fyrri HPV-sýkinga. Talning tilvika í heildarþýði bólusettra hófst á 1. degi eftir fyrsta skammtinn.

Lægri virkni kemur fram hjá heildarþýði bólusettra þar sem í þessu þýði eru konur með sýkingar/frumubreytingar sem voru til staðar, sem ekki er reiknað með að verði fyrir áhrifum af Cervarix.

Heildarþýði bólusettra getur nálgast það að samsvara almennu þýði kvenna á aldrinum 15-25 ára.

Virgni bóluefnisins gegn frumubreytingum á háu stigi er tengjast HPV-16/18 sem komu fram hjá heildarþýði bólusettra er sett fram í Töflu 3.

**Tafla 3: Virkni bóluefnis gegn frumubreytingum á háu stigi er tengjast HPV-16/18 (Heildarþýði bólusettra)**

HPV-16/18 endapunktur	Heildarþýði bólusettra <sup>(1)</sup>		
	Cervarix (N = 8.667)	Samanburður (N = 8.682)	% virkni (96,1% CI)
	n	n	
CIN2/3 eða AIS	82	174	52,8% (37,5;64,7)
CIN3 eða AIS	43	65	33,6% (<0;56,9)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi  
n = fjöldi tilvika  
<sup>(1)</sup> Heildarþýði bólusettra: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufraðilegum greiningum og mótefnastöðu í upphafi. Í þessu þýði eru m.a. konur með sýkingar/frumubreytingar sem voru til staðar

Virgni bóluefnisins gegn veirufraðilegum endapunktum (viðvarandi sýking í 6-mánuði og 12-mánuði) er tengjast HPV-16/18 hjá heildarþýði bólusettra er sett fram í Töflu 4.

Tafla 4: Virkni bóluefnisins gegn veirufraðilegum endapunktum er tengjast HPV-16/18 (heildarþýði bólusettra) HPV-16/18 endapunktur	Heildarþýði bólusettra <sup>(1)</sup>		
	Cervarix n/N	Samanburður n/N	% virkni (96,1% CI)
	Viðvarandi sýking í 6 mánuði	498/8856	1103/8859
Viðvarandi sýking í 12 mánuði	327/8625	610/8648	47,3% (39,2;54,4)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi  
n = fjöldi tilvika  
<sup>(1)</sup> Heildarþýði bólusettra: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufraðilegum greiningum og mótefnastöðu í upphafi.

Heildaráhrif bóluefnisins á sjúkdómsbyrði HPV-sýkinga í leghálsi.

Í HPV-008 rannsókninni var tíðni frumubreytinga í leghálsi á háu stigi borin saman á milli lyfleysuhópsins og hópsins sem fékk bóluefnið, óháð HPV-DNA-gerð í frumubreytingunum. Í heildarþýði bólusettra og heildarþýði bólusettra án sýkingar/frumubreytinga var sýnt fram á virkni



bóluefnisins gegn frumubreytingum í leghálsi á háu stigi (Tafla 5). Heildarþýði bólusettra án sýkinga/frumubreytinga er undirhópur heildarþýðisins sem í eru konur með eðlilegar frumufræðilegar rannsóknaniðurstöður, sem voru HPV-DNA-neikvæðar fyrir 14 krabbameinsvaldandi HPV-DNA-gerðum og sermisneikvæðar fyrir HPV-16 og HPV-18 í upphafi.

**Tafla 5. Virkni bóluefnisins gegn frumubreytingum í leghálsi á háu stigi óháð HPV-DNA-gerð í frumubreytingunum.**

	Cervarix		Samanburður		% virkni (96,1% CI)
	N	Tilvik	N	Tilvik	
<b>CIN2/3 eða AIS</b>					
Heildarþýði bólusettra án sýkinga/frumubreytinga <sup>(1)</sup>	5449	33	5436	110	70,2 (54,7;80,9)
Heildarþýði bólusettra <sup>(2)</sup>	8667	224	8682	322	30,4 (16,4; 42,1)
<b>CIN3 eða AIS</b>					
Heildarþýði bólusettra án sýkinga/frumubreytinga <sup>(1)</sup>	5449	3	5436	23	87,0 (54,9;97,7)
Heildarþýði bólusettra <sup>(2)</sup>	8667	77	8682	116	33,4 (9,1;51,5)
N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi					
<sup>(1)</sup> Heildarþýði bólusettra án sýkinga/frumubreytinga: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), með eðlilegar frumur, voru HPV-DNA-neikvæðar fyrir 14 krabbameinsvaldandi HPV-gerðum og höfðu ekki mótefni gegn HPV-16 og HPV-18 í upphafi.					
<sup>(2)</sup> Heildarþýði bólusettra: í því eru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufræðilegum greiningum og mótefnastöðu í upphafi.					

Cervarix fækkaði ákveðnum aðgerðum á leghálsi (þ.m.t. keiluskurði með rafhníf (loop electrosurgical excision procedure [LEEP]), keiluskurði með hefðbundnum hníf (cold-knife Cone) og aðgerðum með leysi) um 68,8% (96,1% CI: 50,0; 81,2) hjá heildarþýði bólusettra sem ekki hafa fengið sýkingu/frumubreytingar og um 24,7% (96,1% CI: 7,4;38,9) hjá heildarþýði bólusettra.

#### Víxlverndandi virkni

Víxlverndunarvirkni Cervarix gegn vefjameinafræðilegum og veirufræðilegum endapunktum (viðvarandi sýkingu) hefur verið metin í rannsókn HPV-008, fyrir 12 krabbameinsvaldandi gerðir HPV sem ekki eru í bóluefninu. Rannsóknin gat ekki metið virkni gegn sjúkdómum af völdum einstakra HPV-gerða. Margar samhliða sýkingar, við miðlungsmiklar eða miklar forstigsbreytingar í leghálsi (CIN2+), trufluðu greiningu gegn meginendapunktinum. Ólíkt vefjameinafræðilegu endapunktunum, verða veirufræðilegu endapunktarnir fyrir minni truflun af samhliða sýkingum. Aðeins HPV-31 sýndi viðvarandi víxlvernd, fyrir alla endapunkta (viðvarandi sýking í 6 og 12 mánuði, CIN2/3 eða AIS) og öll þýði rannsóknarinnar. Einnig hefur verið sýnt fram á virkni bóluefnisins gegn viðvarandi sýkingu í 6 mánuði fyrir HPV-33 og HPV-45, hjá öllum þýðum rannsóknarinnar.

Virkni bóluefnisins gegn viðvarandi sýkingu í 6 mánuði og CIN2/3 eða AIS í tengslum við einstakar gerðir HPV sem ekki eru í bóluefninu er sett fram í Töflu 6 (þýði bólusettra samkvæmt rannsóknaráætlun).

Tafla 6: Virkni bóluefnis gegn krabbameinsvaldandi HPV-gerðum, sem ekki eru í bóluefninu

Bólusettar samkvæmt rannsóknaráætlun <sup>(1)</sup>						
HPV gerð	Viðvarandi sýking í 6 mánuði			CIN2/3 eða AIS		
	Cervarix	Samanburður	% virkni	Cervarix	Samanburður	% virkni
	n	n	(96,1% CI)	n	n	(96,1% CI)
<b>HPV-16 tengdar gerðir (A9 tegundir)</b>						
HPV-31	45	199	77,5% (68,3;84,4)	2	25	92,0% (66,0;99,2)
HPV-33	55	100	45,1% (21,7;61,9)	12	25	51,9% (<0;78,9)
HPV-35	55	43	-28,4% (<0;17,2)	1	6	83,3% (<0;99,7)
HPV-52	293	315	7,4% (<0;22,0)	12	14	14,3% (<0;65,4)
HPV-58	111	101	-10,3% (<0;17,7)	6	17	64,5% (1,5;89,2)
<b>HPV-18 tengdar gerðir (A7 tegundir)</b>						
HPV-39	147	149	1,0% (<0;22,7)	3	10	69,8% (<0;95,2)
HPV-45	19	79	76,1% (59,1;86,7)	0	4	100% (<0;100)
HPV-59	56	59	4,8% (<0;36,4)	1	4	74,9% (<0;99,6)
HPV-68	138	134	-3,1% (<0;20,3)	5	11	54,4% (<0;88,4)
<b>Aðrar gerðir</b>						
HPV-51	304	354	14,5% (<0;27,4)	10	27	62,9% (18,0;84,7)
HPV-56	182	174	-5% (<0;16,1)	4	10	59,9% (<0;91,5)
HPV-66	168	178	5,7% (<0;24,9)	4	10	60,0% (<0;91,6)
n = fjöldi tilvika						
<sup>(1)</sup> Bólusettar skv. áætlun; í hópnum voru konur sem höfðu fengið 3 skammta af bóluefni, voru DNA neikvæðar og neikvæðar fyrir mótiefnum í mánuði 0 og DNA neikvæðar í mánuði 6 gegn viðeigandi HPV-gerðum						
Öryggismörk fyrir virkni bóluefnisins voru reiknuð út. Þegar gildið 0 kemur fram, þ.e. þegar neðri mörk CI eru < 0 var viknin ekki talin tölfræðilega marktæk.						

### Ónæmingargeta

#### Ónæmissvörun við Cervarix eftir frumbólusetningaráætlunina

Engin lágmarkspéttni mótefna, til að fá vörn gegn miðlungsmiklum eða miklum forstigsbreytingum í leghálsi eða gegn viðvarandi sýkingu af völdum HPV-gerða tengdum bóluefninu, hefur verið skilgreind fyrir HPV-bóluefni.

Mótefnasvörun við HPV-16 og HPV-18 var mæld með gerða-sértæku, beinu ELISA-prófi (útgáfu 2, MedImmune aðferðafræði, breytt af GSK) sem sýnt hafði fylgni við hlutleysingarpróf sem byggir á gerviveirum (pseudovirion-based neutralisation assay (PBNA)).

Ónæmingargeta þriggja skammta af Cervarix hefur verið metin hjá 5303 stúlkum og konum á aldrinum 10 til 55 ára.

Í klínískum rannsóknum kom fram að af þeim sem höfðu engin mótefni í upphafi, höfðu meira en 99% myndað mótefni gegn bæði HPV-16 og HPV-18, einum mánuði eftir þriðja skammtinn. Margfeldismeðaltal fyrir IgG-títtra sem bóluefnið kallaði fram var vel fyrir ofan þá títra sem komu fram hjá konum sem áður höfðu smitast, en höfðu ráðið niðurlögum HPV-sýkingar (náttúrulegrar sýkingar). Einstaklingar sem höfðu mótefni í upphafi og einstaklingar sem höfðu engin mótefni í upphafi, náðu svipuðum títtrum eftir bólusetningu.

#### Varanleiki ónæmissvörunar við Cervarix

Í rannsókn 001/007 sem tók til kvenna sem voru á aldrinum 15 til 25 ára við bólusetningu, var metin ónæmissvörun við HPV-16 og HPV-18 í allt að 76 mánuði eftir gjöf fyrsta skammtsins af bóluefninu. Í rannsókn 023 (hluti af rannsókn 001/007) var haldið áfram að meta ónæmissvörunina í allt að 88 mánuði. Upplýsingar um ónæmingargetu á tímabilinu [M83-M88] (mánuður 83 til mánuður 88) eftir fyrsta skammt af bóluefni lágu fyrir hjá 111 einstaklingum í bólusetta hópnum. Miðgildi eftirfylgni var 7 ár. Af þessum einstaklingum voru 100% (95% CI: 96,7;100) enn með mótefni gegn HPV-16 og HPV-18 samkvæmt ELISA prófi.

Margfeldismeðaltal fyrir IgG-títtra, eftir gjöf bóluefnisins, náði hámarki í mánuði 7, fyrir bæði HPV-16 og HPV-18 og lækkaði síðan aftur og náði stöðugleika frá mánuði 18 að [M83-M88] tímabilinu. Margfeldismeðaltal títra samkvæmt ELISA fyrir bæði HPV-16 og HPV-18 var ennþá a.m.k. 11 sinnum hærra en margfeldismeðaltal títra samkvæmt ELISA sem kom fram hjá konum sem höfðu ráðið niðurlögum náttúrulegrar HPV-sýkingar.

Í rannsókn 008 var ónæmingargeta í allt að 36 mánuði svipuð svöruninni sem kom fram í rannsókn 001. Hvarfaferill hlutleysandi mótefna var svipaður.

Í annarri klínískri rannsókn (rannsókn 014), sem gerð var meðal kvenna á aldrinum 15 til 55 ára, höfðu allar konurnar myndað mótefni gegn HPV, bæði af gerð 16 og 18, eftir þriðja skammtinn (í mánuði 7). Hins vegar voru margfeldismeðaltalstítrar lægri hjá konum eldri en 25 ára. Þrátt fyrir þetta voru allar konurnar áfram mótefnajákvæðar gegn báðum gerðunum út eftirfylgnitímabilið (fram í mánuð 18) og héldust mótefnagildi stærðargráðunni hærri en það sem sást eftir náttúrulega sýkingu.

#### Staðfesting á ónæmisminnissvörun

Í rannsókn 024 (hluti af rannsókn 001/007), var 65 einstaklingum gefinn ögrunarskammtur (challenge dose) af Cervarix, að meðaltali 6,8 árum eftir gjöf fyrsta skammtsins af bóluefninu.

Ónæmisminnissvörun kom fram við HPV-16 og HPV-18 (með ELISA) einni viku og einum mánuði eftir gjöf ögrunarskammtsins. Margfeldismeðaltöl títra einum mánuði eftir ögrunarskammtinn voru hærri en þau sem komu fram einum mánuði eftir þriggja skammta frumbólusetninguna.

#### Virkni Cervarix yfirferð frá ungum fullorðnum konum til unglinga

Í tveimur klínískum rannsóknum, meðal stúlkna á aldrinum 10 til 14 ára, mynduðu allar stúlkurnar mótefni gegn HPV bæði af gerð 16 og 18, eftir þriðja skammtinn (í mánuði 7), með margfeldismeðaltal títra a.m.k. tvöfalt hærra en hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára. Á grundvelli þessara niðurstaðna fyrir ónæmingargetu er dregin sú ályktun að Cervarix hafi virkni á aldursbilinu frá 10 til 14 ára.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Útlistunar á lyfjahvörfum er ekki krafist fyrir bóluefni.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum og eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli, frjósemi, eiturverkunum á fósturvísi/fóstur og eiturverkunum eftir fæðingu (allt þar til brjóstgjöf er hætt).

Niðurstöður úr mótefnarannsóknum benda til þess að mótefni gegn HPV-16 og HPV-18 berist með mjólkinni hjá mjólkandi rottum. Hins vegar er ekki vitað hvort mótefni sem myndast eftir bólusetningu skilst út í brjóstamjólk hjá konum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð (NaCl)

Natríumdíhýdrogenfosfatdíhýdrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )

Vatn fyrir stungulyf

Um ónæmisglæða, sjá kafla 2.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

Cervarix skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli. Gögn um stöðugleika benda þó til að Cervarix í stakskammtalátum haldist stöðugt og megi gefa ef það hefur verið geymt utan kælis í allt að þrjú daga við hitastig á bilinu 8°C til 25°C eða allt að einn dag við 25°C til 37°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

0,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (bútýlgúmmí), með eða án nála, 1 eða 10 í pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Við geymslu sprautunnar getur myndast fíngert hvítt botnfall með tærum vökva ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

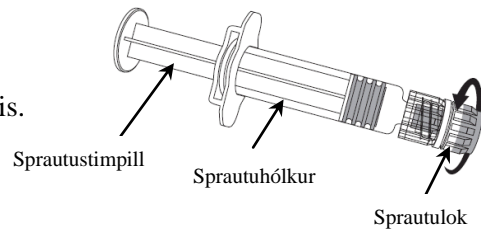
Skoða skal bóluefnið bæði áður og eftir að það er hrist, m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits, áður en það er gefið.

Ef um slíkt er að ræða skal bóluefninu fargað.

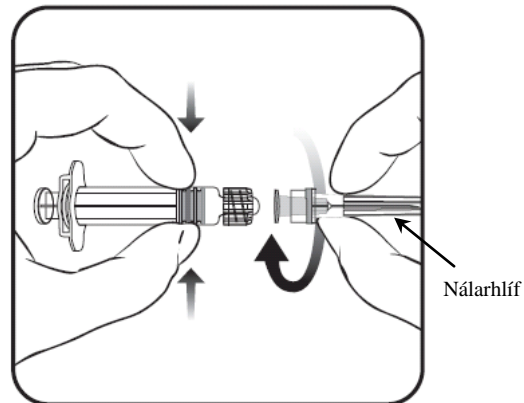
Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

## Leiðbeiningar um gjöf bóludefnisins í áfylltri sprautu

1. Haltu á sprautu**hólknum** í annarri hendi (forðist að halda í sprautustimpillinn), losaðu sprautulokið með því að snúa því rangsælis.



2. Til að festa nálina við sprautuna; snúðu nálinni réttisælis inn í sprautuna þar til þú finnur að hún læsist.
3. Fjarlægðu nálarhlífina, sem getur stundum verið svolítið stíf.



4. Gefðu bóludefnið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2007.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

6. ágúst 2010.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.