

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cervarix stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Cervarix stungulyf, dreifa í hettuglasi
Cervarix stungulyf, dreifa í fjölskammtaíláti

Bóluefni gegn mannapapillomaveiru [gerðum 16 og 18] (raðbrigði, ónæmisglætt, aðsogað)

2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 16	20 míkrógrömm
L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 18	20 míkrógrömm

¹mannapapillomaveira = Human Papillomavirus = HPV

²ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur:

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

³ aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligrömm Al ³⁺ samtals
--	---

⁴L1-prótein, á formi veirulíkra agna (VLPs – virus-like particles) sem ekki valda sýkingu, framleidd með DNA-raðbrigðaerfðatekni 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.
Skýjuð, hvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cervarix er bóluefni, til notkunar frá 9 ára aldri, til að koma í veg fyrir forstigsbreytingar í endaparmi og kynfærum (legghálsi, sköpum, leggöngum og endaparmi) og legháls- og endaparmskrabbamein af völdum ákveðinna krabbameinsvaldandi mannapapillomaveira (HPV). Sjá kafla 4.4 og 5.1 varðandi mikilvægar upplýsingar um gögn sem styðja þessa ábendingu.

Notkun Cervarix skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Bólusetningaráætlunin miðast við aldur viðkomandi einstaklings.

Aldur við fyrsta skammt	Bólusetningaráætlun
9 til og með 14 ára*	Tveir skammtar, 0,5 ml hvor. Annar skammturinn er gefinn 5 til 13 mánuðum eftir fyrsta skammtinn
15 ára og eldri	Þrír skammtar, 0,5 ml hver, við 0, 1, 6 mánuði**

*Ef annar skammtur bóluefnisins er gefinn innan við 5 mánuðum eftir fyrsta skammtinn skal ávallt gefa þriðja skammtinn.

**Ef þörf er á sveigjanleika í bólusetningaráætluninni má gefa annan skammtinn 1 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 bólusetningaráætluninni með Cervarix (sjá kafla 4.4).

Börn (börn < 9 ára að aldri)

Cervarix er ekki ætlað börnum yngri en 9 ára, vegna takmarkaðra upplýsinga 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).

Cervarix skal ekki undir neinum kringumstæðum gefið í æð eða í húð. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um gjöf Cervarix undir húð (sjá kafla 4.4).

Ef gefa á Cervarix á sama tíma og önnur bóluefni til inndælingar skal alltaf gefa bóluefnin á mismunandi stungustaði (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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.

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 ónæmisaðgerð.

Bóluefnið 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.

Bóluefnið er aðeins ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar og hefur engin áhrif á virkar HPV-sýkingar eða staðfestan sjúkdóm. Ekki hefur verið sýnt fram á að bóluefnið 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 gegn HPV-16/18 hjá konum með staðfesta HPV-16 eða HPV-18 sýkingu 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.

Ef frá eru taldir HIV-smitaðir einstaklingar án einkenna þar sem upplýsingar varðandi ónæmingargetu liggja fyrir (sjá kafla 5.1), liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Cervarix hjá einstaklingum með skerta ónæmissvörun svo sem hjá 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.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í öllum klínískum rannsóknum voru undanskildir einstaklingar sem fengið höfðu immúnóglóbúlín eða afurðir unnar úr blóði 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. Gjóf 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. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Cervarix má einnig gefa samhliða meningókokkabóluefni, sermisgerðir A, C, W-135, Y samtengdu með stífkrampatóxóíðum (MenACWY-TT), með samsettu bóluefni gegn lifrabólgu-A (deyddar veirur) og lifrabólgu-B (rDNA) (Twinrix) eða bóluefni gegn lifrabólgu-B (rDNA) (Engerix B).

Gjöf Cervarix á sama tíma og Twinrix hefur ekki sýnt klínískt mikilvæga truflun á mótefnasvari við mótefnavökum frá HPV og lifrabólgu-A. Margfeldis meðaltal mótefnastyrks fyrir lifrabólgu-B var marktækt lægra við samhliða gjöf, en klínísk þýðing þessa er ekki þekkt þar sem hlutfall ónæmissvörunar hélst óbreytt. Hlutfall einstaklinga sem náði mótefnum gegn lifrabólgu-B ≥ 10 m a.e./ml var 98,3% við samhliða bólusetningu og 100% fyrir Twinrix gefið eitt sér. Svipaðar niðurstöður komu fram þegar Cervarix var gefið samhliða Engerix B þar sem 97,9% einstaklinga náðu mótefnum gegn lifrabólgu-B ≥ 10 m a.e./ml samanborið við 100% þegar Engerix B var gefið 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 klínískum rannsóknum 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

Sjá kafla 4.4.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki voru gerðar sértækar rannsóknir á notkun bóluefnisins hjá þunguðum konum. Upplýsingar um þungaðar konur sem safnað var sem hluta meðgönguskráninga, faraldsfræðilegra rannsókna og eftir útsetningu af slysi í klínískum rannsóknum eru ekki fullnægjandi til að draga megi ályktanir um hvort bólusetning með Cervarix auki hættu á skaðlegum áhrifum á meðgöngu, þ.m.t. fósturláti. Í klínísku þróunarferli lyfsins voru hins vegar samtals 10.476 þunganir skráðar, þ. á m. 5.387 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).

Til öryggis er æskilegt að forðast notkun Cervarix á meðgöngu. Konum sem eru þungaðar eða að reyna að verða þungaðar er ráðlagt að fresta eða gera hlé á bólusetningu þar til eftir meðgöngu.

Brjóstgjöf

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

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

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

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. Hins vegar geta sum áhrifanna sem koma fram í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

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 konum á meðan 13.811 konur 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. Í tveimur klínískum rannsóknum þar sem karlar á aldrinum frá 10 til 18 ára tóku þátt fengu 2.617 karlar Cervarix og var þeim fylgt eftir með virku öryggiseftirliti.

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.

Tafla yfir aukaverkanir

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 $< 1/100$)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Klínískar rannsóknir		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sýking í efri hluta öndunarfæra
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
Reynsla eftir markaðssetningu		
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt*	Eitlastækkun
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*	Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmis- og bráðaofnæmislík viðbrögð), ofsabjúgur
Taugakerfi	Tíðni ekki þekkt*	Yfirlíð eða æða- og skreyjtaugarviðbrögð við inndælingu, stundum ásamt þankippahreyfingum (sjá kafla 4.4).

*Vegna þess að þessi tilvik voru aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu er ekki hægt að áætla tíðni á áreiðanlegan hátt

Í klínískum rannsóknum eru niðurstöður varðandi öryggi bóluefnisins 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 mótefnum gegn HPV-16 og HPV-18 í blóði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, 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-próteinu, 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, 90% endaparmskrabbameina, 70% HPV-tengdra innanþekjuæxla á háu stigi í sköpum og leggöngum og 78% HPV-tengdra innanþekjuæxla á háu stigi í endaparmi (AIN 2/3).

Aðrar krabbameinsvaldandi gerðir HPV geta einnig valdið endaparms-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 endaparmi og kynfærum“ í kafla 4.1 er átt við innanþekjuæxlismyndun í leghálsi á háu stigi (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN2/3), innanþekjuæxli á háu stigi í sköpum (VIN2/3), innanþekjuæxli á háu stigi í leggöngum (VaIN2/3) og innanþekjuæxli á háu stigi í endaparmi (AIN 2/3).

Klínískar rannsóknir

Verkun hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára

Virgna 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 virgna.

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 miðlungsmiklar forstigsbreytingar í leghálsi (CIN2+) 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 hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára.

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.

Í rannsókn HPV-023, var einstaklingum úr brasilíska þýðinu (N=437) í rannsókn 001/007, fylgt eftir í að meðaltali 8,9 ár (staðalfrávik 0,4 ár) eftir fyrsta skammtinn. Við lok rannsóknar höfðu sýkingar eða vefjameinafræðileg sár tengd HPV-16 eða HPV-18 ekki komið fram í bólusetta hópnum í rannsókn HPV-023. Í lyfleysuhópnum komu fram 4 tilvik viðvarandi sýkinga í 6 mánuði og 1 tilvik viðvarandi sýkingar í 12 mánuði. Rannsóknin var ekki nógu umfangsmikil til að sýna fram á mun á milli bólusetta hópsins og lyfleysuhópsins, fyrir þessa endapunkta.

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 útilokaðar 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).

Tvær greiningar hafa verið gerðar á rannsókn HPV-008: atvikstengd greining sem gerð var þegar a.m.k. 36 tilfelli af CIN2+, tengd HPV-16/18, höfðu safnast úr þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (ATP) og greining í lok rannsóknar.

Virkni bóluefnisins gegn meginendapunktinum CIN2+ í lok rannsóknar er sett fram í töflu 1. Í viðbótargreiningu var virkni Cervarix metin gegn CIN3+ 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 ⁽¹⁾		
	Greining í lok rannsóknar ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Samanburður (N = 7.305)	% virkni (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi
n = fjöldi tilvika

⁽¹⁾ 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, fyrir viðkomandi HPV-gerðum (HPV-16 eða HPV-18)

⁽²⁾ Þ.m.t. 4 tilvik af CIN2+ og 2 tilvik af CIN3+ þar sem önnur gerð krabbameinsvaldandi HPV var greind í frumubreytingunum, samhliða HPV-16 eða HPV-18. Þessi tilvik eru undanskilin í greiningu á HPV-gerðum (sjá neðan við töflu).

⁽³⁾ meðaleftirfylgni var 40 mánuðir eftir 3. skammt

Í atvikstengdu greiningunni var virkni 92,9% (96,1% CI: 79,9;98,3) gegn CIN2+ og 80% (96,1% CI: 0,3;98,1) gegn CIN3+. Að auki var sýnt fram á tölfraðilega marktæka virkni bóluefnisins gegn CIN2+ sem tengist HPV-16 eða HPV-18, fyrir hvora gerð fyrir sig.

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 frumubreytingarnar (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 tilvik af CIN2+ í bólusetta hópnum, á móti 92 tilvikum í samanburðarhópnum (virkni 98,9% (95% CI:93,8; 100)); og ekkert tilvik af CIN3+ í bólusetta hópnum, á móti 22 tilvikum í samanburðarhópnum (virkni 100% (95% CI: 81,8; 100)) við greiningu í lok rannsóknar.

Í atvikstengdu greiningunni var virkni bóluefnisins gegn CIN1 í tengslum við HPV-16/18, sem kom fram hjá hópnum sem bólusetur var samkvæmt rannsóknaráætluninni, 94,1% (96,1% CI: 83,4; 98,5). Virkni bóluefnisins gegn CIN1+ 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). Í greiningunni í lok rannsóknar var virkni bóluefnisins gegn CIN1 í tengslum við HPV 16/18, sem kom fram hjá hópnum sem bólusetur var samkvæmt rannsóknaráætlun, 92,8% (95% CI: 87,1;96,4).

Í greiningu við lok rannsóknar voru 2 tilfelli VIN2+ eða VaIN2+ í bólusetta hópnum og 7 tilfelli í samanburðarhópi þeirra sem bólusettar voru samkvæmt rannsóknaráætlun, sem tengdust HPV-16 eða HPV-18. Rannsóknin var ekki nógu umfangsmikil til að sýna fram á mun á milli bólusetta hópsins og samanburðarhópsins fyrir þessa endapunkta.

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 í lok rannsóknarinnar, er sett fram í töflu 2.

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

HPV-16/18 endapunktur	Bólusettar samkvæmt rannsóknaráætlun ⁽¹⁾		
	Greining í lok rannsóknar ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Samanburður (N = 7.305)	% virkni (95% CI)
	n/N	n/N	
Viðvarandi sýking í 6 mánuði	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
Viðvarandi sýking í 12 mánuði	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi
n = fjöldi tilvika
(¹) 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 fyrir viðkomandi HPV-gerðum (HPV-16 eða HPV-18).
(²) meðaleftirfylgni var 40 mánuðir eftir 3. skammt

Niðurstöður atvikstengdu greiningarinnar varðandi virkni voru 94,3% (96,1% CI:91,5;96,3) gegn viðvarandi sýkingu í 6 mánuði og 91,4% (96,1% CI: 89,4;95,4) gegn viðvarandi sýkingu í 12 mánuði.

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

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.

Virkni 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, frumufræðilegum 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.

Virkni bóluefnisins gegn frumubreytingum á háu stigi er tengjast HPV-16/18, sem komu fram hjá heildarþýði bólusettra í lok rannsóknarinnar, 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 ⁽¹⁾		
	Greining í lok rannsóknar ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Samanburður (N = 8.708)	% virkni (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi
n = fjöldi tilvika
(¹) Heildarþýði bólusettra: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufræðilegum greiningum og mótefnastöðu í upphafi. Í þessu þýði eru m.a. konur með undirliggjandi sýkingar/frumubreytingar
(²) meðaleftirfylgni var 44 mánuðir eftir 1. skammt

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

Tafla 4: Virkni bóluefnisins gegn veirufræðilegum endapunktum er tengjast HPV-16/18 (heildarþýði bólusettra)

HPV-16/18 endapunktur	Heildarþýði bólusettra ⁽¹⁾		
	Greining í lok rannsóknar ⁽²⁾		
	Cervarix	Samanburður	% virkni (95% CI)
	n/N	n/N	
Viðvarandi sýking í 6 mánuði	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6;64,8)
Viðvarandi sýking í 12 mánuði	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7;62,8)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi
n = fjöldi tilvika

(¹) Heildarþýði bólusettra: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufræðilegum greiningum og mótéfnastöðu í upphafi.

(²) meðaleftirfylgni var 44 mánuðir eftir 1. skammt

Heildaráhrif bóluefnisins á sjúkdómsbyrði vegna 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 í lok rannsóknarinnar (tafla 5). Heildarþýði bólusettra án sýkingar/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

	Greining í lok rannsóknar ⁽³⁾				
	Cervarix		Samanburður		% virkni (95% CI)
	N	Tilvik	N	Tilvik	
CIN2+					
Heildarþýði bólusettra án sýkingar/frumubreytinga ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7;74,2)
Heildarþýði bólusettra ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
Heildarþýði bólusettra án sýkingar/frumubreytinga ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9;98,7)
Heildarþýði bólusettra ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8;58,7)

N = fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

(¹) Heildarþýði bólusettra án sýkinga/frumubreytinga: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu) og voru með eðlilegar frumur, voru HPV-DNA-neikvæðir fyrir 14 krabbameinsvaldandi HPV-gerðum og höfðu ekki mótéfni gegn HPV-16 og HPV-18 í upphafi.

(²) Heildarþýði bólusettra: í hópnum voru allir sem voru bólusettir (fengu a.m.k. einn skammt af bóluefninu), óháð HPV-DNA-stöðu þeirra, frumufræðilegum greiningum og mótéfnastöðu í upphafi.

(³) meðaleftirfylgni var 44 mánuðir eftir 1. skammt

Í greiningu í lok rannsóknar fækkaði Cervarix ákveðnum aðgerðum á leghálsi (þ.m.t. keiluskurði með rafhníf [LEEP], keiluskurði með hefðbundnum hníf og leysigeislaaðgerðum) um 70,2% (95% CI: 57,8; 79,3) hjá heildarþýði bólusettra sem ekki höfðu fengið sýkingu/frumubreytingar og um 33,2% (95% CI: 20,8;43,7) hjá heildarþýði bólusettra.

Víxlverndandi virkni

Víxlverndunarvirkni Cervarix gegn vefjameinafræðilegum og veirufraðilegum 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 veirufraðilegu endapunktarnir fyrir minni truflun af samhliða sýkingum.

HPV-31, 33 og 45 sýndu viðvarandi víxlvernd, fyrir endapunkta viðvarandi sýkingar í 6 mánuði og CIN2+, hjá öllum þýðum rannsóknarinnar.

Virkni bóluefnisins í lok rannsóknarinnar gegn viðvarandi sýkingu í 6 mánuði og CIN2+ 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 ⁽¹⁾						
HPV-gerð	Viðvarandi sýking í 6 mánuði			CIN2+		
	Cervarix	Sam- burður	% virkni (95% CI)	Cervarix	Sam- burður	% virkni (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16-tengdar gerðir (A9-tegundir)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0,0;17,2)	3	8	62,5% (<0,0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0,0;21,0)	24	33	27,6% (<0,0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0,0;7,7)	15	21	28,5% (<0,0;65,7)
HPV-18-tengdar gerðir (A7-tegundir)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0,0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0,0;23,8)	1	5	80,0% (<0,0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0,0;21,9)	11	15	26,8% (<0,0;69,6)
Aðrar gerðir						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0,0;13,1)	7	13	46,1% (<0,0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0,0;19,6)	7	16	56,4% (<0,0;84,8)
n = fjöldi tilvika						
⁽¹⁾ Bólusettar skv. áætlun; í hópnum voru konur sem höfðu fengið 3 skammta af bóluefni, voru DNA-neikvæðar í mánuði 0 og í mánuði 6 fyrir viðkomandi HPV-gerðum						
Öryggismörk fyrir virkni bóluefnisins voru reiknuð út. Þegar gildið 0 kemur fram, þ.e. þegar neðri mörk CI eru < 0 var virkni ekki talin tölfraðilega marktæk.						
Virkni gegn CIN3 var aðeins staðfest fyrir HPV-31 og engar vísbendingar voru um vörn gegn AIS fyrir neinar þessara HPV-gerða.						

Verkun hjá konum 26 ára og eldri

Virgni Cervarix var metin í tvíblindri, slembaðri III. stigs klínískri rannsókn (HPV-015) sem 5.778 konur á aldrinum 26-72 ára (miðgildi: 37,0 ára) tóku þátt í. Rannsóknin var gerð í Norður Ameríku, Suður Ameríku, Asíu og Evrópu. Lokagreining var gerð þegar niðurstöður rannsóknarinnar lágu fyrir, 7 árum eftir fyrstu bólusetningu.

Aðalendapunkturinn var samsetning af veirufræðilegum og vefjameinafræðilegum endapunkti: HPV-16/18 tengd 6-mánaða viðvarandi sýking og/eða CIN1+. Aðalgreining á virkni var gerð á þýði bólusettra samkvæmt rannsóknaráætlun varðandi virkni og heildarþýði bólusettra sem náði til undirhóps með allt að 15% kvenna með sögu um HPV-tengda sýkingu eða sjúkdóm (skilgreint sem tvö eða fleiri óeðlileg stroksýni í röð, óeðlileg leggangaspeglun, eða vefjasýni eða meðferð á leghálsi eftir óeðlilegt stroksýni eða niðurstöður úr leggangaspeglun). Að taka þennan undirhóp með gerði kleift mat á fyrirbyggjandi verkun hjá þýði sem talið er að endurspegli aðstæður í raun og veru, því að fullorðnar konur í þessum aldurshópi er yfirleitt markhópur fyrir leghálsskimun.

Virgni bóluefnis þegar niðurstöður rannsóknar lágu fyrir er tekin saman í eftirfarandi töflu.

Engin gögn liggja fyrir um hvort forvörn gegn viðvarandi sýkingu sem stendur yfir í a.m.k. 6 mánuði sé viðeigandi viðmið varðandi forvörn gegn leghálskrabbameini hjá konum á aldrinum 26 ára og eldri

Tafla 7 – Virkni bóluefnis þegar niðurstöður rannsóknar lágu fyrir í rannsókn HPV-015

Enda- punktur	Bólusettar samkvæmt rannsóknaráætlun ⁽¹⁾			Heildarþýði bólusettra ⁽²⁾		
	Cervarix	Saman- burður	% Virkni (96,2% CI)	Cervarix	Saman- burður	% Virkni (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
Viðvarandi sýking í 6 mánuði og/eða CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8; 67,0)
Viðvarandi sýking í 6 mánuði	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (<0,0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (<0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4; 78,5)
Viðvarandi sýking í 6 mánuði hjá einstaklingum sermis-jákvæðum í upphafi eingöngu	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3; 60,4)
Víxlverndandi virkni						
HPV-31 Viðvarandi sýking í 6 mánuði	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0,0; 52,5)
HPV-45 Viðvarandi sýking í 6 mánuði	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7; 84,1)

N= fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

n= fjöldi einstaklinga í hverjum hópi sem greinir frá a.m.k. einu tilviki
CI = öryggismörk (Confidence Interval)
ASC-US = Frábrigðilegar frumur með óákvarðað mikilvægi (óeðlilegar frumur) (Atypical Cells of Undetermined Significance (abnormal cytology))
(¹) 3 skammtar af bóluefni, DNA-neikvæð og sermisneikvæð í mánuði 0 (nema annað sé tilgreint) og DNA-neikvæð í mánuði 6 fyrir viðkomandi HPV-gerð (HPV-16 og/eða HPV-18)
(²) a.m.k. einn skammtur af bóluefni óháð HPV-DNA og sermisstöðu (nema annað sé tilgreint) í mánuði 0. Að meðtöldum 15% einstaklinga með fyrri sögu um HPV-sjúkdóm/sýkingu

Virgni gegn \geq ASC-US (óeðlilegar frumur) í tengslum við krabbameinsvaldandi tegundir sem ekki eru í bóluefninu var 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (bólusettir samkvæmt rannsóknaráætlun).

Virgni gegn CIN1+ óháð HPV tegundinni sem greindist í forstigsbreytingunum var 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (heildarþýði bólusettra).

Engin gögn voru til staðar um vörn gegn sjúkdómi af völdum HPV hjá þátttakendum á aldrinum 25 ára og eldri sem voru DNA jákvæðir og/eða með óeðlilegar frumur við inngöngu í rannsókn.

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 5.465 stúlkum og konum á aldrinum 9 til 55 ára og fleiri en 800 karlkyns þátttakendum á aldrinum 10 til 18 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-títur 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 títurum 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 113 mánuði. Upplýsingar um ónæmingargetu á tímabilinu [M107-M113] (mánuður 107 til mánuður 113) eftir fyrsta skammt af bóluefni lágu fyrir hjá 92 einstaklingum í bólusetta hópnunum. Miðgildi eftirfylgni var 8,9 ár. Af þessum einstaklingum voru 100% (95% CI: 96,1;100) enn með mótefni gegn HPV-16 og HPV-18 samkvæmt ELISA-prófi.

Margfeldismeðaltal fyrir IgG-títur, 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 [M107-M113]-tímabilinu. Margfeldismeðaltal títra samkvæmt ELISA, fyrir bæði HPV-16 og HPV-18, var ennþá a.m.k. 10 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 48 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. 470 þátttakendum (142 á aldrinum 15-25 ára, 172 á aldrinum 26-45 ára og 156 á aldrinum 46-55 ára) sem luku rannsókn HPV-014 og fengu 3 skammta áætlunina var fylgt eftir í allt að 10 ár í framhaldsrannsókninni HPV-060. Tíu árum eftir að fyrsti skammturinn var gefinn voru 100% þátttakenda í 15-25 ára hópnum, 99,2% þátttakenda í 26-45 ára hópnum og 96,3% þátttakenda í 46-55 ára hópnum enn mótefnajákvæðir fyrir HPV-16 og 99,2%, 93,7% og 83,8% fyrir HPV-18, í sömu röð. Í öllum aldurshópum voru margfeldismeðaltalstítrar a.m.k. 5- til 32-faldir fyrir HPV-16 og 3- til 14-faldir fyrir HPV-18 yfir því sem fram kemur hjá konum sem höfðu ráðið niðurlögum náttúrulegrar sýkingar af völdum beggja mótefnavaka.

Staðfesting á ónæmissvörum

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. Ónæmissvörum 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.

Virgni Cervarix yfirferð frá ungum fullorðnum konum til unglinga

Í heildargreiningu (HPV-029,-30 og -48) höfðu 9 ára stúlkur myndað mótefni gegn HPV-16 í 99,7% tilvika og HPV-18 í 100% tilvika, eftir þriðja skammtinn (í mánuði 7), með margfeldismeðaltal títra a.m.k. 1,4-falt herra en hjá stúlkum á aldrinum 10-14 ára og 2,4-falt herra en hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára.

Í tveimur klínískum rannsóknum (HPV-012 og -013), 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 herra en hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára.

Í klínískum rannsóknum (HPV-070 og HPV-048) hjá stúlkum á aldrinum 9 til 14 ára, sem fá tveggja skammta áætlun (0, 6 mánuðir eða 0, 12 mánuðir) og ungum konum á aldrinum 15-25 ára sem fá Cervarix samkvæmt hefðbundinni 0, 1, 6 mánaða áætlun, mynduðu allir þátttakendur mótefni gegn HPV bæði af gerð 16 og 18 einum mánuði eftir seinni skammtinn. Ónæmissvörum eftir 2 skammta hjá stúlkum 9 til 14 ára var ekki síðri en svörum eftir 3 skammta hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára.

Á grundvelli þessara niðurstaðna fyrir ónæmingargetu er dregin sú ályktun að Cervarix hafi virgni á aldursbilinu frá 9 til 14 ára.

Tímalengd ónæmissvörunar hjá konum 26 ára og eldri

Í III. stigs rannsókninni (HPV-015) hjá konum 26 ára og eldri höfðu allir þátttakendur myndað mótefni einum mánuði eftir þriðja skammtinn. Eftir 84 mánuði, þ.e. 78 mánuðum eftir að bólusetningaráætluninni var að fullu lokið, voru 99,3% kvenna sem voru sermisneikvæðar í upphafi enn sermisjákvæðar fyrir mótefnum gegn HPV-16 og 95,9% sermisjákvæðar fyrir mótefnum gegn HPV-18. Allar konur sem voru sermisjákvæðar í upphafi voru áfram sermisjákvæðar bæði fyrir mótefnum gegn HPV-16 og HPV-18. Mótefnatítrar náðu hámarki í mánuði 7 og lækkuðu síðan smám saman að mánuði 18 og héldust stöðugir að mánuði 84.

Ónæmingargeta hjá körlum 10 til 18 ára

Ónæmingargeta hjá körlum var metin í 2 klínískum rannsóknum, HPV-011 (N=173) og HPV-040 (N=556). Upplýsingar sýndu hliðstæða ónæmingargetu hjá körlum og konum. Í rannsókn HPV-011 mynduðu allir þátttakendur mótefni gegn bæði HPV-16 og 18 og margfeldismeðaltöl títra (Geometric Mean Titers, GMT) voru ekki lægri en fram kom hjá konum á aldrinum 15 til 25 ára í rannsókn HPV-012.

Tenging klínískrar verkunar við frumubreytingar og krabbamein í endaparmi

Engar rannsóknir á verkun Cervarix gegn forstigsbreytingum í endaparmi hafa verið gerðar. Hins vegar hafa rannsóknir sem gerðar hafa verið hjá stúlkum á aldrinum 9 til 14 ára (rannsókn HPV-071) og hjá konum á aldrinum 18 til 45 ára (HPV-010) stöðugt sýnt meiri ónæmisviðbrögð gagnvart Cervarix en gagnvart samanburðarlyfi þar sem niðurstöður um verkun gegn forstigsbreytingum í endaparmi hafa verið afdráttarlausar og sýnt forvarnargildi.

Ónæmingargeta hjá HIV-smituðum konum

Í tveimur klínískum rannsóknum var lagt mat á öryggi og ónæmingargetu Cervarix:

1. Í rannsókn HPV-020, sem gerð var í Suður Afríku, fengu 22 einstaklingar sem ekki voru HIV-smitaðir og 42 HIV-smitaðir einstaklingar (klínískt WHO-stig 1; hópur samkvæmt rannsóknaráætlun hvað varðar ónæmingargetu) Cervarix.
2. Í rannsókn HPV-019 var gerður samanburður á Cervarix og fjörgildu HPV bóluefni hjá 289 (hópur samkvæmt rannsóknaráætlun = 157) konum sem ekki voru HIV-smitaðar og 257 (hópur samkvæmt rannsóknaráætlun = 166) HIV-smituðum konum á aldrinum 15-25 ára í Brasilíu, Eistlandi, Indlandi og Tælandi.

Við inngöngu í rannsóknina þurftu HIV-smitaðir einstaklingar í báðum rannsóknunum að vera án einkenna án tillits til fyrra klínísku ástands, vera með ógreinanlegan veirufjölda (þ.e. veirufjöldi < 400 eintök/ml) í a.m.k. sex mánuði ef þeir voru á andretróveirumeðferð (ART) (HPV-020) eða á öflugri andretróveirumeðferð (HAART) í a.m.k. ár (HPV-019), hafa ekki greinst með virka berkla eða á meðferð við berklum, eingöngu í HPV-019 - með CD4 frumufjölda > 350 frumur/mm³.

Í báðum rannsóknunum var mótefnavending eftir 7 mánuði hjá HIV-smituðum einstaklingum sem fengu Cervarix 100% fyrir báða mótefnavakana í hópnum samkvæmt rannsóknaráætlun. Í HPV-019 voru 100% mótefnajákvæðir 24 mánuðum eftir bólusetningu með Cervarix gegn HPV-16 mótefnum og >96% gegn HPV-18 mótefnum með margfeldismeðalgildi (GMC) meira en 12 sinnum hærra en svörum við náttúrulegri HPV sýkingu. Í báðum rannsóknunum virtist GMC fyrir mótefni hjá HIV-smituðum einstaklingum vera lægra en hjá HIV-neikvæðum (95% öryggismörk án skörunar (non overlapping)). Í HPV-019 var sýnt fram á yfirburði m.t.t. ónæmissvörunar (GMT hlutfall hlutleysandi mótefna) fyrir bæði HPV-16 og HPV-18 mótefnavaka með Cervarix samanborið við fjörgilt HPV bóluefni eftir 7 mánuði hjá HIV-smituðum einstaklingum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Klínískar upplýsingar um verkun liggja ekki fyrir varðandi vernd gegn viðvarandi sýkingum eða forstigsbreytingum krabbameina hjá HIV-smituðum konum.

Aukaverkanabyrði og öryggi Cervarix hjá HIV-smituðum konum var í samræmi við þekkt öryggi hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

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

5 ár.

Cervarix skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli.

Hins vegar hefur verið sýnt fram á stöðugleika við geymslu utan kælis í allt að 3 daga við hitastig á bilinu 8°C til 25°C eða allt að 1 dag við 25°C til 37°C. Hafi bóluefnið ekki verið notað innan þess tíma skal farga því.

Fjölskammtahettuglas

Mælt er með að nota bóluefnið strax eftir opnun. Ef bóluefnið er ekki notað strax, skal það geymt í kæli (2°C – 8°C). Ef það er ekki notað innan 6 klukkustunda skal því fargað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fjölskammtahettuglas

Varðandi geymslu eftir opnun, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta

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

Pakkningastærðir: 1 eða 10 áfylltar sprautur með eða án nála

Hettuglas

0,5 ml dreifa í hettuglasi (gler af gerð I) með 1 skammti, með tappa (bútýlgúmmí).

Pakkningastærðir: 1, 10 eða 100 hettuglös.

Fjölskammtahettuglas

1 ml af dreifu í hettuglasi (gler af gerð I) með 2 skömmtum, með tappa (bútýlgúmmí).

Pakkningastærðir: 1, 10 eða 100 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áfyllt sprautu

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

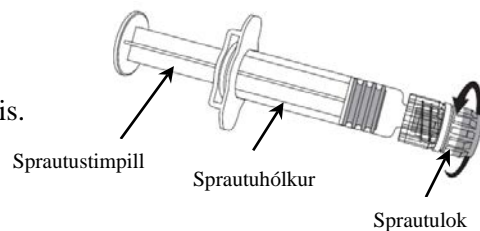
Skoða skal bóluefnið bæði áður og eftir að það er hrist, m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits, áður en það er gefið.

Ef um annað hvort er að ræða skal bóluefninu fargað.

Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

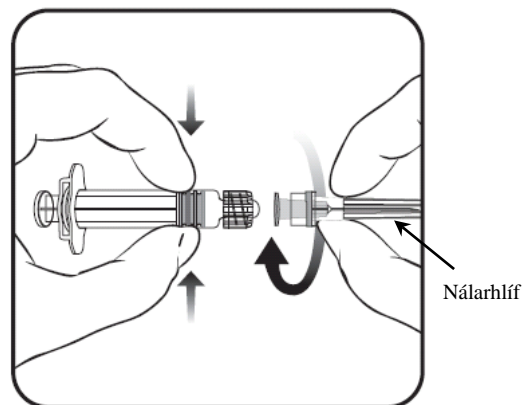
Leiðbeiningar um gjöf bóluefnisins í áfylltri sprautu

1. Haltu á sprautu**hólknunum** 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 bóluefnið.

Hettuglas

Við geymslu hettuglassins 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 annað hvort er að ræða skal bóluefninu fargað.

Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

Fjölskammtahettuglas

Við geymslu hettuglassins 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 annað hvort er að ræða skal bóluefninu fargað.

Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

Þegar fjölskammtahettuglas er notað, skal hvor 0,5 ml skammtur dreginn upp með dauðhreinsaðri nál og sprautu. Gæta skal varúðar til að koma í veg fyrir mengun innihaldsins.

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

Áfyllt sprauta

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

Hettuglas

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

Fjölskammtahettuglas

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

• **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
HETTUGLAS MEÐ 1 SKAMMTI, PAKKNING MEÐ 1, 10, 100**

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

HPV gerð 16 - L1-prótein ^{1,2}	20 míkrogrömm
HPV gerð 18 - L1-prótein ^{1,2}	20 míkrogrömm

¹ ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur: 3-O-desacýl-4'-mónófosforyllípíð A (MPL) ²	50 míkrogrömm
--	---------------

² aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligrömm Al ³⁺ samtals
--	---

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð
Natríumdíhýdrogenfosfatdihýdrat
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa
1 hettuglas
1 skammtur (0,5 ml)

10 hettuglös
10 x 1 skammtur (0,5 ml)

100 hettuglös
100 x 1 skammtur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva.
Hristist fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/419/001 – pakkning með 1 glasi
EU/1/07/419/002 – pakkning með 10 glösum
EU/1/07/419/003 – pakkning með 100 glösum

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
FJÖLSKAMMTAHETTUGLAS, PAKKNING MEÐ 1, 10, 100**

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

HPV gerð 16 - L1-prótein ^{1,2}	20 míkrogrömm
HPV gerð 18 - L1-prótein ^{1,2}	20 míkrogrömm

¹ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur:
3-O-desacýl-4'-mónófosforyllípíð A (MPL)² 50 míkrogrömm

²aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH)₃) 0,5 milligrömm Al³⁺ samtals

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð
Natríumdíhýdrogenfosfatdihýdrat
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa
1 fjölskammtahettuglas
2 skammtar (1 ml)

10 fjölskammtahettuglös
10 x 2 skammtar (1 ml)

100 fjölskammtahettuglös
100 x 2 skammtar (1 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva.
Hristist fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Notið strax eftir opnun eða innan 6 klukkustunda ef geymt í kæli

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/419/010 – pakkning með 1 glasi

EU/1/07/419/011 – pakkning með 10 glösum

EU/1/07/419/012 – pakkning með 100 glösum

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ÁFYLLT SPRAUTA MEÐ EÐA ÁN NÁLA, PAKKNING MEÐ 1, 10**

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

HPV gerð 16 - L1-prótein ^{1,2}	20 míkrogrömm
HPV gerð 18 - L1-prótein ^{1,2}	20 míkrogrömm

¹ ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur: 3-O-desacýl-4'-mónófosforyllípíð A (MPL) ²	50 míkrogrömm
--	---------------

² aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligrömm Al ³⁺ samtals
--	---

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð
Natríumdíhýdrogenfosfatdihýdrat
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa, í áfylltri sprautu
1 áfyllt sprauta
1 skammtur (0,5 ml)

10 áfylltar sprautur
10 x 1 skammtur (0,5 ml)

1 áfyllt sprauta + 1 nál
1 skammtur (0,5 ml)

10 áfylltar sprautur + 10 nálar
10 x 1 skammtur (0,5 ml)

1 áfyllt sprauta + 2 nálar
1 skammtur (0,5 ml)

10 áfylltar sprautur + 20 nálar
10 x 1 skammtur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.
Hristist fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/419/008 – pakkning með 1 sprautu án nálar
EU/1/07/419/009 – pakkning með 10 sprautum án nála
EU/1/07/419/004 – pakkning með 1 sprautu með 1 nál
EU/1/07/419/006 – pakkning með 10 sprautum með 10 nálum
EU/1/07/419/005 – pakkning með 1 sprautu með 2 nálum
EU/1/07/419/007 – pakkning með 10 sprautum með 20 nálum

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
LÍMMIÐI Á HETTUGLAS MEÐ 1 SKAMMTI**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cervarix
Stungulyf, dreifa

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA LÍMMÍÐI Á FJÖLSKAMMTAHETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cervarix
Stungulyf, dreifa

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 skammtar (1 ml)

6. ANNÆÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
LÍMMIÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cervarix
Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cervarix stungulyf, dreifa í hettuglasi

Bóluefni gegn mannapapillomaveiru [gerðum 16, 18] (raðbrigði, ónæmisglætt, aðsogað)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cervarix og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Cervarix
3. Hvernig Cervarix er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cervarix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cervarix og við hverju það er notað

Cervarix er bóluefni sem ætlað er til verndar frá 9 ára aldri gegn sjúkdómum sem orsakast af sýkingum af völdum mannapapillomaveiru (Human Papillomavirus - HPV).

Þessir sjúkdómar eru:

- leghálskrabbamein (krabbamein í leghálsi, þ.e. neðsta hluta legsins) og endaparmskrabbamein,
- frumubreytingar í leghálsi, sköpum, leggöngum og endaparmi sem eru forstígr krabbameins (breytingar á kynfæra- eða endaparmsfrumum sem hætta er á að geti orðið að krabbameini).

Þær gerðir af mannapapillomaveiru sem eru í bóluefninu (HPV-gerðir 16 og 18) valda um það bil 70% leghálskrabbameinstílfella, 90% endaparmskrabbameinstílfella, 70% HPV-tengdra frumubreytinga sem eru forstígr krabbameins í sköpum og leggöngum og 78% HPV-tengdra frumubreytinga sem eru forstígr krabbameins í endaparmi. Aðrar gerðir HPV geta einnig valdið endaparms- og kynfæra-krabbameini. Cervarix veitir ekki vernd gegn öllum gerðum HPV.

Þegar kvenkyns- eða karlkyns einstaklingur er bólusetur með Cervarix myndar ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) mótefni gegn HPV af gerðum 16 og 18.

Cervarix veldur ekki sýkingu og getur því ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

Cervarix er ekki notað til meðferðar á HPV-tengdum sjúkdómum sem eru til staðar á þeim tíma sem bólusetning fer fram.

Cervarix skal notað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

2. Áður en þú færð Cervarix

Ekki ætti að gefa Cervarix:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6). Einkenni um ofnæmisviðbrögð geta verið húðútbrot með kláða, mæði og þroti í andliti eða tungu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cervarix er notað.

- ef um er að ræða blæðingartilhneigingu eða marbletti af litlu tilefni.
- ef um er að ræða sjúkdóm sem minnkar mótstöðu þína gegn sýkingum, s.s. HIV-sýkingu.
- ef um er að ræða svæsna sýkingu með háum hita. Nauðsynlegt getur verið að fresta bólusetningunni þar til bata er náð. Minniháttar sýking, svo sem kvef ætti ekki að valda vandkvæðum, en rétt er að ráðfæra sig fyrst við lækinn.

Einstaklingar (sérstaklega unglingar) geta fallið í yfirlið eftir eða jafnvel fyrir hvers konar sprautustungu. Láttu því lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú eða barnið hefur áður fallið í yfirlið við sprautustungu.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Cervarix veiti fullkomna vörn hjá öllum sem eru bólusettir.

Cervarix veitir fólki ekki vernd, gegn sjúkdómum sem orsakast af sýkingu af völdum HPV af gerðum 16 eða 18, ef það er þegar smitað af mannapiillomaveiru af gerð 16 eða 18 á þeim tíma sem bólusetningin fer fram.

Þó að bólusetning geti verndað þig fyrir leghálskrabbameini kemur hún ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þú ættir áfram að fara að læknisráði varðandi leghálsstrok (próf til að leita eftir breytingum á frumum í leghálsi af völdum HPV-sýkingar), fyrirbyggjandi aðgerðir og varúðarráðstafanir.

Þar sem Cervarix mun ekki veita vernd gegn öllum gerðum mannapiillomaveiru ætti áfram að fylgja viðeigandi varúðarráðstöfunum til að koma í veg fyrir HPV-sýkingu og kynsjúkdóma.

Cervarix veitir ekki vernd gegn öðrum sjúkdómum, sem ekki eru af völdum mannapiillomaveiru.

Notkun annarra lyfja samhliða Cervarix

Cervarix má gefa með samsettu örvunarbóluefni gegn barnaveiki (d), stífkrampa (T) og kíghósta [frumulaust] (pa), með eða án deydss mænuveikibóluefnis (IPV), (dTpa-bóluefni, dTpa-IPV-bóluefni), með samsettu bóluefni gegn lifrabólgu A og lifrabólgu B (Twinrix) eða lifrabólgu B-bóluefni (Engerix B) eða með meningókokkabóluefni, sermisgerðir A, C, W-135, Y samtengdu með stífkrampatóxóíðum (MenACWY-TT), á sinn stungustaðinn hvort (annars staðar á líkamanum, t.d. í hinn handlegginn) í sömu læknisheimsókninni.

Ekki er víst að Cervarix hafi fullnægjandi áhrif ef það er notað samhliða lyfjum sem bæla ónæmiskerfið.

Í klínískum rannsóknum drógu getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. pillan) ekki úr þeirri vörn sem fékkst með notkun Cervarix.

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, eða önnur bóluefni sem hafa nýlega verið notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Ef þú ert þunguð, ef þungun verður meðan á bólusetningarferlinu stendur eða ef þú ert að reyna að verða þunguð er mælt með því að fresta eða gera hlé á bólusetningu þar til eftir meðgönguna.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Cervarix hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Þú skalt hins vegar ekki aka eða nota neinar vélar ef þér líður ekki vel.

Cervarix inniheldur natríum klóríð

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í skammti, þ.e. er svo til „natríumfrítt“.

3. Hvernig Cervarix er gefið

Hvernig bóluefnið er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa Cervarix með inndælingu í vöðva í upphandlegg.

Hve mikið er gefið

Cervarix er ætlað til notkunar frá 9 ára aldri og upp úr.

Heildarfjöldi skammta sem þú færð, fer eftir aldri þínum við fyrstu bólusetninguna.

Ef þú ert á aldrinum 9-14 ára

Þú færð tvær sprautur:

Fyrsta sprauta: Valin dagsetning.

Önnur sprauta: Gefin 5 til 13 mánuðum eftir fyrstu sprautu.

Ef þú ert 15 ára eða eldri

Þú færð þrjár sprautur:

Fyrsta sprauta: Valin dagsetning.

Önnur sprauta: 1 mánuði eftir fyrstu sprautu.

Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu.

Ef nauðsynlegt er getur bólusetningaráætlunin verið sveigjanlegri. Leitaðu til læknisins til að fá nánari upplýsingar.

Ef Cervarix er gefið í fyrsta skammtinum er mælt með því að Cervarix (en ekki annað bóluefni gegn HPV) sé notað fyrir allt bólusetningarferlið.

Notkun Cervarix er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru yngri en 9 ára.

Bóluefnið má aldrei gefa í æð.

Ef þú gleymir skammti

Mikilvægt er að þú farir eftir fyrirmælum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins varðandi endurkomur.

Ef þú gleymir að fara aftur til læknisins á tilætluðum tíma skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Ef þú lýkur ekki bólusetningarferlinu (tvær eða þrjár bólusetningar, háð aldri), færðu ef til vill ekki fullkomna svörun og vörn af bólusetningunni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á Cervarix voru eftirfarandi:

- ◆ Mjög algengar (aukaverkanir sem geta komið fram við fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):
 - verkur eða óþægindi á stungustaðnum
 - roði eða þroti á stungustaðnum

- höfuðverkur
 - verkir í vöðvum, eymsli eða máttleysi í vöðvum (sem ekki stafa af áreynslu)
 - þreyta
- ◆ Algengar (aukaverkanir sem geta komið fram við færri en 1 af hverjum 10 en fleiri en 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefni):
 - einkenni frá meltingarfærum, m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og kviðverkir
 - kláði, rauð húðútbrot, ofsakláði
 - liðverkir
 - hiti ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - ◆ Sjaldgæfar (aukaverkanir sem geta komið fram við færri en 1 af hverjum 100 en fleiri en 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefni):
 - sýking í efri hluta öndunarfæra (sýking í nefi, hálsi eða barka)
 - sundl/svimi
 - önnur viðbrögð á stungustað svo sem herslismyndun, stingir eða dofi.

Meðal aukaverkana sem greint hefur verið frá við notkun Cervarix eftir markaðssetningu eru:

- ofnæmisviðbrögð. Þau má þekkja af:
 - útbrotum ásamt kláða á höndum og fótum,
 - þrota í augum og andliti,
 - öndunar- eða kyngingarörðugleikum,
 - skyndilegu blóðþrýstingsfalli og meðvitundarleysi.
 Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram áður en þú ferð frá læknum. Ef barnið þitt fær eitthvert þessara einkenna skalt þú hins vegar hafa samband við læknum án tafar.
- bólgnir eitlar í hálsi, handarkrika eða nára
- yfirið sem stundum fylgir skjálfti eða stirðleiki.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cervarix

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cervarix inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru:

L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 16	20 míkrógrömm
L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 18	20 míkrógrömm

¹mannapapillomaveira = Human Papillomavirus = HPV

²ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur:

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

³ aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligrömm Al ³⁺ samtals
--	---

⁴L1-prótein, á formi veirulíkra agna sem ekki valda sýkingu, framleidd með DNA-raðbrigðaerfðatækni með baculoveiru-tjáningarformi sem notar Hi-5 Rix4446-frumur frá skordýrinu *Trichoplusia ni*.

- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð (NaCl), natríumdíhýdrogenfosfat (NaH₂PO₄·2 H₂O) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Cervarix og pakkningastærðir

Stungulyf, dreifa.

Cervarix er hvít skýjuð dreifa.

Cervarix er í hettuglösum með 1 skammti (0,5 ml) í pakkningum með 1, 10 og 100.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Cervarix skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli. Hins vegar hefur verið sýnt fram á stöðugleika við geymslu utan kælis í allt að 3 daga við hitastig á bilinu 8°C til 25°C eða allt að 1 dag við 25°C til 37°C. Ef bóluefnið hefur ekki verið notað á þessu tímabili skal farga því.

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

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

Verði vart við annað hvort skal bóluefninu fargað.

Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cervarix stungulyf, dreifa í fjölskammtaláti

Bóluefni gegn mannapapillomaveiru [gerðum 16, 18] (raðbrigði, ónæmisglætt, aðsogað)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cervarix og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Cervarix
3. Hvernig Cervarix er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cervarix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cervarix og við hverju það er notað

Cervarix er bóluefni sem ætlað er til verndar frá 9 ára aldri gegn sjúkdómum sem orsakast af sýkingum af völdum mannapapillomaveiru (Human Papillomavirus - HPV).

Þessir sjúkdómar eru:

- leghálskrabbamein (krabbamein í leghálsi, þ.e. neðsta hluta legsins) og endaparmskrabbamein,
- frumubreytingar í leghálsi, sköpum, leggöngum og endaparmi sem eru forstígr krabbameins (breytingar á kynfæra- og endaparmsfrumum sem hætta er á að geti orðið að krabbameini).

Þær gerðir af mannapapillomaveiru sem eru í bóluefninu (HPV-gerðir 16 og 18) valda um það bil 70% leghálskrabbameinstílfella, 90% endaparmskrabbameinstílfella, 70% HPV-tengdra frumubreytinga sem eru forstígr krabbameins í sköpum og leggöngum og 78% HPV-tengdra frumubreytinga sem eru forstígr krabbameins í endaparmi. Aðrar gerðir HPV geta einnig valdið endaparms- og kynfæra-krabbameini. Cervarix veitir ekki vernd gegn öllum gerðum HPV.

Þegar kvenkyns- eða karlkyns einstaklingur er bólusetur með Cervarix myndar ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) mótefni gegn HPV af gerðum 16 og 18.

Cervarix veldur ekki sýkingu og getur því ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

Cervarix er ekki notað til meðferðar á HPV-tengdum sjúkdómum sem eru til staðar á þeim tíma sem bólusetning fer fram.

Cervarix skal notað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

2. Áður en þú færð Cervarix

Ekki ætti að gefa Cervarix:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6). Einkenni um ofnæmisviðbrögð geta verið húðútbrot með kláða, mæði og þroti í andliti eða tungu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cervarix er notað.

- ef um er að ræða blæðingartilhneigingu eða marbletti af litlu tilefni.
- ef um er að ræða einhvern sjúkdóm sem minnkar mótstöðu þína gegn sýkingum, s.s. HIV-sýkingu.
- ef um er að ræða svæsna sýkingu með háum hita. Nauðsynlegt getur verið að fresta bólusetningunni þar til bata er náð. Minniháttar sýking, svo sem kvef ætti ekki að valda vandkvæðum, en rétt er að ráðfæra sig fyrst við lækinn.

Einstaklingar (sérstaklega unglingar) geta fallið í yfirlið eftir eða jafnvel fyrir hvers konar sprautustungu. Láttu því lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú eða barnið hefur áður fallið í yfirlið við sprautustungu.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Cervarix veiti fullkomna vörn hjá öllum sem eru bólusettir.

Cervarix veitir fólki ekki vernd, gegn sjúkdómum sem orsakast af sýkingu af völdum HPV af gerðum 16 eða 18, ef það er þegar smitað af mannapiillomaveiru af gerð 16 eða 18 á þeim tíma sem bólusetningin fer fram.

Þó að bólusetning geti verndað þig fyrir leghálskrabbameini kemur hún ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þú ættir áfram að fara að læknisráði varðandi leghálsstrok (próf til að leita eftir breytingum á frumum í leghálsi af völdum HPV-sýkingar), fyrirbyggjandi aðgerðir og varúðarráðstafanir.

Þar sem Cervarix mun ekki veita vernd gegn öllum gerðum mannapiillomaveiru ætti áfram að fylgja viðeigandi varúðarráðstöfunum til að koma í veg fyrir HPV-sýkingu og kynsjúkdóma.

Cervarix veitir ekki vernd gegn öðrum sjúkdómum, sem ekki eru af völdum mannapiillomaveiru.

Notkun annarra lyfja samhliða Cervarix

Cervarix má gefa með samsettu örvunarbóluefni gegn barnaveiki (d), stífkrampa (T) og kíghósta [frumulaust] (pa), með eða án deydss mænuveikibóluefnis (IPV), (dTpa-bóluefni, dTpa-IPV-bóluefni), með samsettu bóluefni gegn lifrabólgu A og lifrabólgu B (Twinrix) eða lifrabólgu B-bóluefni (Engerix B) eða með meningókokkabóluefni, sermisgerðir A, C, W-135, Y samtengdu með stífkrampatóxóíðum (MenACWY-TT), á sinn stungustaðinn hvort (annars staðar á líkamanum, t.d. í hinn handlegginn) í sömu læknisheimsókninni.

Ekki er víst að Cervarix hafi fullnægjandi áhrif ef það er notað samhliða lyfjum sem bæla ónæmiskerfið.

Í klínískum rannsóknum drógu getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. pillan) ekki úr þeirri vörn sem fékkst með notkun Cervarix.

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, eða önnur bóluefni sem hafa nýlega verið notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Ef þú ert þunguð, ef þungun verður meðan á bólusetningarferlinu stendur eða ef þú ert að reyna að verða þunguð er mælt með því að fresta eða gera hlé á bólusetningu þar til eftir meðgönguna.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Cervarix hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Þú skalt hins vegar ekki aka eða nota neinar vélar ef þér líður ekki vel.

Cervarix inniheldur natríum klóríð

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í skammti, þ.e. er svo til „natríumfrítt“.

3. Hvernig Cervarix er gefið

Hvernig bóluefnið er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa Cervarix með inndælingu í vöðva í upphandlegg.

Hve mikið er gefið

Cervarix er ætlað til notkunar frá 9 ára aldri og upp úr.

Heildarfjöldi skammta sem þú færð, fer eftir aldri þínum við fyrstu bólusetninguna.

Ef þú ert á aldrinum 9-14 ára

Þú færð tvær sprautur:

Fyrsta sprauta: Valin dagsetning.

Önnur sprauta: Gefin 5 til 13 mánuðum eftir fyrstu sprautu.

Ef þú ert 15 ára eða eldri

Þú færð þrjár sprautur:

Fyrsta sprauta: Valin dagsetning.

Önnur sprauta: 1 mánuði eftir fyrstu sprautu.

Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu.

Ef nauðsynlegt er getur bólusetningaráætlunin verið sveigjanlegri. Leitaðu til læknisins til að fá nánari upplýsingar.

Ef Cervarix er gefið í fyrsta skammtinum er mælt með því að Cervarix (en ekki annað bóluefni gegn HPV) sé notað fyrir allt bólusetningarferlið.

Notkun Cervarix er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru yngri en 9 ára.

Bóluefnið má aldrei gefa í æð.

Ef þú gleymir skammti

Mikilvægt er að þú farir eftir fyrirmælum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins varðandi endurkomur. Ef þú gleymir að fara aftur til læknisins á tilætluðum tíma skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Ef þú lýkur ekki bólusetningarferlinu (tvær eða þrjár bólusetningar, háð aldri), færðu ef til vill ekki fullkomna svörun og vörn af bólusetningunni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á Cervarix voru eftirfarandi:

- ◆ Mjög algengar (aukaverkanir sem geta komið fram við fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):
 - verkur eða óþægindi á stungustaðnum
 - roði eða þroti á stungustaðnum
 - höfuðverkur
 - verkir í vöðvum, eymsli eða máttleysi í vöðvum (sem ekki stafa af áreynslu)
 - þreyta

- ◆ Algengar (aukaverkanir sem geta komið fram við færri en 1 af hverjum 10 en fleiri en 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefni):
 - einkenni frá meltingarfærum, m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og kviðverkir
 - kláði, rauð húðútbrot, ofsakláði
 - liðverkir
 - hiti ($\geq 38^\circ\text{C}$)

- ◆ Sjaldgæfar (aukaverkanir sem geta komið fram við færri en 1 af hverjum 100 en fleiri en 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefni):
 - sýking í efri hluta öndunarfæra (sýking í nefi, hálsi eða barka)
 - sundl/svimi
 - önnur viðbrögð á stungustað svo sem herslismyndun, stingir eða dofi.

Meðal aukaverkana sem greint hefur verið frá við notkun Cervarix eftir markaðssetningu eru:

- ofnæmisviðbrögð. Þau má þekkja af:
 - útbrotum ásamt kláða á höndum og fótum,
 - þrota í augum og andliti,
 - öndunar- eða kyngingarörðugleikum,
 - skyndilegu blóðþrýstingsfalli og tapi á meðvitund.
 Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram áður en þú ferð frá læknum. Ef barnið þitt fær eitthvert þessara einkenna skalt þú hins vegar hafa samband við lækinn án tafar.
- bólgnir eitlar í hálsi, handarkrika eða nára
- yfirlíð sem stundum fylgir skjálfti eða stirðleiki.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cervarix

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Mælt er með að nota bóluefnið strax eftir opnun. Ef bóluefnið er ekki notað strax, skal það geymt í kæli ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). Ef það er ekki notað innan 6 klukkustunda skal því fargað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cervarix inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru:

L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 16	20 míkrógrömm
L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 18	20 míkrógrömm

¹mannapapillomaveira = Human Papillomavirus = HPV

²ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur:

3-*O*-desacyl-4'-mónófosforyllípið A (MPL)³ 50 míkrógrömm

³aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH)₃) 0,5 milligrömm Al³⁺ samtals

⁴L1-prótein, á formi veirulíkra agna sem ekki valda sýkingu, framleidd með DNA-raðbrigðaerfðatækni með baculoveiru-tjáningarformi sem notar Hi-5 Rix4446-frumur frá skordýrinu *Trichoplusia ni*.

- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð (NaCl), natríumdíhýdrógenfosfat (NaH₂PO₄·2 H₂O) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Cervarix og pakkningastærðir

Stungulyf, dreifa.

Cervarix er hvít skýjuð dreifa.

Cervarix er í hettuglösum með 2 skömmtum (1 ml) í pakkningum með 1, 10 og 100.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Cervarix skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli. Hins vegar hefur verið sýnt fram á stöðugleika við geymslu utan kælis í allt að 3 daga við hitastig á bilinu 8°C til 25°C eða allt að 1 dag við 25°C til 37°C. Ef bóluefnið hefur ekki verið notað á þessu tímabili skal farga því.

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

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

Verði vart við annað hvort skal bóluefninu fargað.

Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

Þegar fjölskammtahettuglas er notað, skal hvor 0,5 ml skammtur dreginn upp með dauðhreinsaðri nál og sprautu. Gæta skal varúðar til að koma í veg fyrir mengun innihaldsins.

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cervarix stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn mannapapillomaveiru [gerðum 16, 18] (raðbrigði, ónæmisglætt, aðsogað)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cervarix og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Cervarix
3. Hvernig Cervarix er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cervarix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cervarix og við hverju það er notað

Cervarix er bóluefni sem ætlað er til verndar frá 9 ára aldri gegn sjúkdómum sem orsakast af sýkingum af völdum mannapapillomaveiru (Human Papillomavirus - HPV).

Þessir sjúkdómar eru:

- leghálskrabbamein (krabbamein í leghálsi, þ.e. neðsta hluta legsins) og endaparmskrabbamein,
- frumubreytingar í leghálsi, sköpum, leggöngum og endaparmi sem eru forstígr krabbameins (breytingar á kynfæra- eða endaparmsfrumum sem hætta er á að geti orðið að krabbameini).

Þær gerðir af mannapapillomaveiru sem eru í bóluefninu (HPV-gerðir 16 og 18) valda um það bil 70% leghálskrabbameinstílfella, 90% endaparmskrabbameinstílfella, 70% HPV-tengdra frumubreytinga sem eru forstígr krabbameins í sköpum og leggöngum og 78% HPV-tengdra frumubreytinga sem eru forstígr krabbameins í endaparmi. Aðrar gerðir HPV geta einnig valdið endaparms- og kynfæra-krabbameini. Cervarix veitir ekki vernd gegn öllum gerðum HPV.

Þegar kvenkyns- eða karlkyns einstaklingur er bólusetur með Cervarix myndar ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) mótefni gegn HPV af gerðum 16 og 18.

Cervarix veldur ekki sýkingu og getur því ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

Cervarix er ekki notað til meðferðar á HPV-tengdum sjúkdómum sem eru til staðar á þeim tíma sem bólusetning fer fram.

Cervarix skal notað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

2. Áður en þú færð Cervarix

Ekki ætti að gefa Cervarix:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6). Einkenni um ofnæmisviðbrögð geta verið húðútbrot með kláða, mæði og þroti í andliti eða tungu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cervarix er notað.

- ef um er að ræða blæðingartilhneigingu eða marbletti af litlu tilefni.
- ef um er að ræða einhvern sjúkdóm sem minnkar mótstöðu þína gegn sýkingum, s.s. HIV-sýkingu.
- ef um er að ræða svæsna sýkingu með háum hita. Nauðsynlegt getur verið að fresta bólusetningunni þar til bata er náð. Minniháttar sýking svo sem kvef ætti ekki að valda vandkvæðum en rétt er að ráðfæra sig fyrst við lækinn.

Einstaklingar (sérstaklega unglingar) geta fallið í yfirlið eftir eða jafnvel fyrir hvers konar sprautustungu. Láttu því lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú eða barnið hefur áður fallið í yfirlið við sprautustungu.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Cervarix veiti fullkomna vörn hjá öllum sem eru bólusettir.

Cervarix veitir fólki ekki vernd, gegn sjúkdómum sem orsakast af sýkingu af völdum HPV af gerðum 16 eða 18, ef það er þegar smitað af mannapiillomaveiru af gerð 16 eða 18 á þeim tíma sem bólusetningin fer fram.

Þó að bólusetning geti verndað þig fyrir leghálskrabbameini kemur hún ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þú ættir áfram að fara að læknisráði varðandi leghálsstrok (próf til að leita eftir breytingum á frumum í leghálsi af völdum HPV-sýkingar), fyrirbyggjandi aðgerðir og varúðarráðstafanir.

Þar sem Cervarix mun ekki veita vernd gegn öllum gerðum mannapiillomaveiru ætti áfram að fylgja viðeigandi varúðarráðstöfunum til að koma í veg fyrir HPV-sýkingu og kynsjúkdóma.

Cervarix veitir ekki vernd gegn öðrum sjúkdómum, sem ekki eru af völdum mannapiillomaveiru.

Notkun annarra lyfja samhliða Cervarix

Cervarix má gefa með samsettu örvunarbóluefni gegn barnaveiki (d), stífkrampa (T) og kíghósta [frumulaust] (pa), með eða án deydss mænuveikibóluefnis (IPV), (dTpa-bóluefni, dTpa-IPV-bóluefni), með samsettu bóluefni gegn lifrabólgu A og lifrabólgu B (Twinrix) eða lifrabólgu B-bóluefni (Engerix B), eða með meningókokkabóluefni, sermisgerðir A, C, W-135, Y samtengdu með stífkrampatóxóíðum (MenACWY-TT), á sinn stungustaðinn hvort (annars staðar á líkamanum, t.d. í hinn handlegginn) í sömu læknisheimsókninni.

Ekki er víst að Cervarix hafi fullnægjandi áhrif ef það er notað samhliða lyfjum sem bæla ónæmiskerfið.

Í klínískum rannsóknum drógu getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. pillan) ekki úr þeirri vörn sem fékkst með notkun Cervarix.

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, eða önnur bóluefni sem hafa nýlega verið notuð.

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Ef þú ert þunguð, ef þungun verður meðan á bólusetningarferlinu stendur eða ef þú ert að reyna að verða þunguð er mælt með því að fresta eða gera hlé á bólusetningu þar til eftir meðgönguna.

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Cervarix hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Þú skalt hins vegar ekki aka eða nota neinar vélar ef þér líður ekki vel.

Cervarix inniheldur natríum klóríð

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í skammti, þ.e. er svo til „natríumfrítt“.

3. Hvernig Cervarix er gefið

Hvernig bóluefnið er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa Cervarix með inndælingu í vöðva í upphandlegg.

Hve mikið er gefið

Cervarix er ætlað til notkunar frá 9 ára aldri og upp úr.

Heildarfjöldi skammta sem þú færð, fer eftir aldri þínum við fyrstu bólusetninguna.

Ef þú ert á aldrinum 9-14 ára

Þú færð tvær sprautur:

Fyrsta sprauta: Valin dagsetning.

Önnur sprauta: Gefin 5 til 13 mánuðum eftir fyrstu sprautu.

Ef þú ert 15 ára eða eldri

Þú færð þrjár sprautur:

Fyrsta sprauta: Valin dagsetning.

Önnur sprauta: 1 mánuði eftir fyrstu sprautu.

Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu.

Ef nauðsynlegt er getur bólusetningaráætlunin verið sveigjanlegri. Leitaðu til læknisins til að fá nánari upplýsingar.

Ef Cervarix er gefið í fyrsta skammtinum er mælt með því að Cervarix (en ekki annað bóluefni gegn HPV) sé notað fyrir allt bólusetningarferlið.

Bóluefnið má aldrei gefa í æð.

Notkun Cervarix er ekki ráðlögð hjá þeim sem eru yngri en 9 ára.

Ef þú gleymir skammti

Mikilvægt er að þú farir eftir fyrirmælum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins varðandi endurkomur. Ef þú gleymir að fara aftur til læknisins á tilætluðum tíma skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Ef þú lýkur ekki bólusetningarferlinu (tvær eða þrjár bólusetningar, háð aldri), færðu ef til vill ekki fullkomna svörun og vörn af bólusetningunni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á Cervarix voru eftirfarandi:

- ◆ Mjög algengar (aukaverkanir sem geta komið fram við fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):
 - verkur eða óþægindi á stungustaðnum
 - roði eða þroti á stungustaðnum
 - höfuðverkur
 - verkir í vöðvum, eymsli eða máttleysi í vöðvum (sem ekki stafa af áreynslu)
 - þreyta

- ◆ Algengar (aukaverkanir sem geta komið fram við færri en 1 af hverjum 10 en fleiri en 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefni):
 - einkenni frá meltingarfærum, m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og kviðverkir
 - kláði, rauð húðútbrot, ofsakláði
 - liðverkir
 - hiti ($\geq 38^\circ\text{C}$)

- ◆ Sjaldgæfar (aukaverkanir sem geta komið fram við færri en 1 af hverjum 100 en fleiri en 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefni):
 - sýking í efri hluta öndunarfæra (sýking í nefi, hálsi eða barka)
 - sundl/svimi
 - önnur viðbrögð á stungustað svo sem herslismyndun, stingir eða dofi.

Meðal aukaverkana sem greint hefur verið frá við notkun Cervarix eftir markaðssetningu eru:

- ofnæmisviðbrögð. Þau má þekkja af:
 - útbrotum ásamt kláða á höndum og fótum,
 - þrota í augum og andliti,
 - öndunar- eða kyngingarörðugleikum,
 - skyndilegu blóðþrýstingsfalli og tapi á meðvitund.
 Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram áður en þú ferð frá læknum. Ef barnið þitt fær eitthvert þessara einkenna skalt þú hins vegar hafa samband við lækinn án tafar.
- bólgnir eitlar í hálsi, handarkrika eða nára
- yfirlíð sem stundum fylgir skjálfti eða stirðleiki.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cervarix

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cervarix inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru:

L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 16	20 míkrógrömm
L1-prótein ^{2,3,4} mannapapillomaveiru ¹ af gerð 18	20 míkrógrömm

¹mannapapillomaveira = Human Papillomavirus = HPV

² ónæmisglætt með AS04 sem inniheldur: 3- <i>O</i> -desacýl-4'-mónófosfórýllípíð A (MPL) ³	50 míkrógrömm
---	---------------

³ aðsogað á álhýdroxíðhýdrat (Al(OH) ₃)	0,5 milligrömm Al ³⁺ samtals
--	---

⁴L1-prótein, á formi veirulíkra agna sem ekki valda sýkingu, framleidd með DNA-raðbrigðaerfðatækni með baculoveiru-tjáningarformi sem notar Hi-5 Rix4446-frumur frá skordýrinu *Trichoplusia ni*.

- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð (NaCl), natríumdíhýdrogenfosfat (NaH₂PO₄·2 H₂O) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Cervarix og pakkningastærðir

Stungulyf, dreifa, í áfylltri sprautu.

Cervarix er hvít skýjuð dreifa.

Cervarix er í pakkningum með 1 og 10 áfylltum sprautum (0,5 ml), með eða án nála.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd

Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Cervarix skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli. Hins vegar hefur verið sýnt fram á stöðugleika við geymslu utan kælis í allt að 3 daga við hitastig á bilinu 8°C til 25°C eða allt að 1 dag við 25°C til 37°C. Ef bóluefnið hefur ekki verið notað á þessu tímabili skal farga því.

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

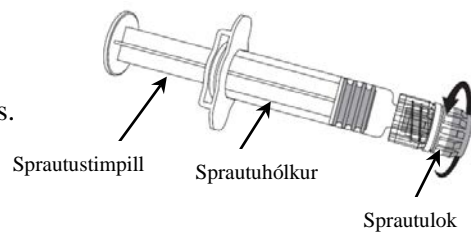
Skoða skal innihald sprautunnar bæði áður og eftir að hún er hrist, m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits, áður en það er gefið.

Verði vart við annað hvort skal bóluefninu fargað.

Bóluefnið skal hrista vel áður en það er notað.

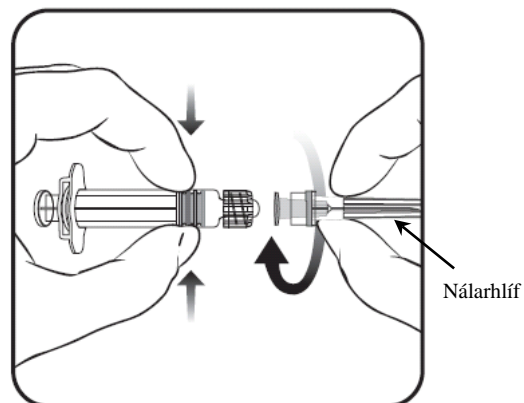
Leiðbeiningar um gjöf bóluefnisins í áfylltri sprautu

1. Haltu á sprautuhólknum í annarri hendi (forðist að halda í sprautustimpilinn), 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 bóluefnið.

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