

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon i hetteglass  
Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder

Vaksine mot humant papillomavirus [type 16,18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomavirus = HPV

<sup>2</sup>med AS04 adjuvans som inneholder:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL) <sup>3</sup>	50 mikrogram
---	--------------

<sup>3</sup> adsorbent til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> totalt
---	---------------------------------------

<sup>4</sup>L1 protein i form av ikke-infeksiøse viruslignende partikler (VLP) produsert ved rekombinant DNA-teknologi i et Baculovirus ekspresjonssystem som bruker Hi-5 Rix4446 celler fra *Trichoplusia ni*.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se, pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.  
Blakket, hvit suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Cervarix er en vaksine til bruk fra 9 år alder som skal forhindre premaligne ano-genitale lesjoner (i livmorhals, vulva, vagina og i anus), livmorhalskreft og analkreft som har årsakssammenheng med visse onkogene humane papillomavirus (HPV). Se pkt. 4.4 og 5.1 for viktig informasjon og data som støtter denne indikasjonen.

Cervarix skal brukes i overensstemmelse med offentlige anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Vaksinasjonsskjemaet avhenger av alder på den som skal vaksineres.

Alder ved tidspunkt for første injeksjon	Immunisering og skjema
Fra 9 til og med 14 år*	To doser på 0,5 ml. Den andre dosen gis mellom 5 og 13 måneder etter første dose.
Fra 15 år og eldre	Tre doser på 0,5 ml hver ved 0, 1, 6 måneder**

\*Dersom den andre vaksinedosen er administrert innen 5 måneder etter den første dosen, må det alltid gis en tredje dose.

\*\*Hvis fleksibilitet i vaksinasjonsskjemaet er nødvendig, kan den andre dosen bli administrert mellom 1 og 2.5 måneder etter første dose og den tredje dosen mellom 5 og 12 måneder etter første dose.

Behovet for boosterdose er ennå ikke avklart (se pkt. 5.1).

Det anbefales at personer som får første dose med Cervarix fullfører hele vaksinasjonsskjemaet med Cervarix (se pkt. 4.4).

#### *Pediatrik populasjon (barn < 9 år)*

Cervarix er ikke anbefalt til barn under 9 år da det er begrenset sikkerhets- og immunogenisitetsdata i denne aldersgruppen.

#### Administrasjonsmåte

Cervarix skal gis intramuskulært i deltoidregionen (se også pkt. 4.4 og 4.5).

Cervarix skal ikke under noen omstendighet administreres intravaskulært eller intradermalt. Det foreligger ikke data vedrørende subkutan administrering av Cervarix (se pkt. 4.4).

Dersom Cervarix skal gis samtidig med en annen injiserbar vaksine må vaksinene alltid gis på forskjellige injeksjonssteder (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Som med alle injiserbare vaksiner skal hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon oppstår etter administrasjon av vaksinen.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinerings spesielt hos ungdom som en psykisk reaksjon på injeksjon med sprøyte. Dette kan etterfølges av flere neurologiske tegn som forbigående visuelle forstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og/eller armer når man kommer til seg selv igjen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

Vaksinasjon med Cervarix bør utsettes hos personer som lider av en akutt, alvorlig febersykdom. En lett infeksjon, som en forkjølelse, er imidlertid ikke en kontraindikasjon for vaksinasjon.

Vaksinen skal ikke under noen omstendighet administreres intravaskulært eller intradermalt. Det foreligger ikke data vedrørende subkutan administrering av Cervarix.

Som med andre vaksiner som gis intramuskulært, bør Cervarix gis med forsiktighet til individer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelser da blødning kan oppstå etter intramuskulær injeksjon hos disse individene.

Som med enhver vaksine er det mulig at ikke alle vaksinerte oppnår en beskyttende immunrespons.

Cervarix beskytter kun mot sykdommer som er forårsaket av HPV-type 16 og 18 og i noen grad mot sykdommer forårsaket av visse andre onkogene typer av HPV (se pkt. 5.1). Det må derfor tas nødvendige forholdsregler i forhold til seksuelt overførbare sykdommer.

Vaksinen er kun ment for profylaktisk bruk og har ingen effekt på aktiv HPV-infeksjoner eller etablert sykdom. Det er ikke vist at vaksinen har en terapeutisk effekt. Vaksinen er derfor ikke indisert til behandling av livmorhalskreft eller cervikal intraepitelial neoplasia (CIN). Den er heller ikke ment å skulle forhindre progresjon av andre etablerte HPV-relaterte lesjoner eller eksisterende HPV-infeksjoner forårsaket av vaksine- eller ikke-vaksinetyper (se pkt. 5.1 "Effekt mot HPV-16/18 hos kvinner med påvist HPV-16 eller HPV-18-infeksjon ved studiestart").

Vaksinasjon er ikke en erstatning for regelmessig screeningundersøkelse av cervix. Siden ingen vaksine er 100% effektiv og Cervarix ikke vil beskytte mot enhver HPV-type eller mot eksisterende HPV-infeksjoner, er rutinemessig screeningundersøkelse av cervix svært viktig og bør følge lokale anbefalinger.

Varigheten av beskyttelsen er ikke endelig klarlagt. Tidspunkt og behov for påfyllingsdose(r) er ikke klarlagt.

Med unntak av individer med asymptomatisk humant immunsviktvirus (HIV) hvor det foreligger immunogenisetsdata (se pkt. 5.1), foreligger det ikke noe data for bruk av Cervarix hos individer med svekket immunrespons slik som pasienter som får immunosuppressiv behandling. Som for andre vaksiner er det mulig at disse individene ikke oppnår en tilstrekkelig immunrespons.

Det foreligger ikke noe data vedrørende sikkerhet, immunogenisitet eller effekt som tilsier at Cervarix og andre HPV-vaksiner kan gis om hverandre.

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

I alle kliniske studier ble individer som hadde fått immunoglobulin eller blod-deriverte produkter i løpet av de 3 siste månedene før første vaksinedose ekskludert.

#### Bruk sammen med andre vaksiner

Cervarix kan gis samtidig med en kombinasjonsboostervaksine som inneholder difteri (d), tetanus (T) og kikhoste [acellular] (pa) med eller uten inaktivert poliomyelitt (IPV), (dTpa-, dTpa-IPV vaksiner), uten klinisk relevant interferens i antistoffrespons mot de ulike komponentene i noen av disse vaksinene. Administrasjon av dTpa-IPV kombinasjonsvaksine etterfulgt av Cervarix en måned senere kunne tyde på at lavere anti-HPV-16 og anti-HPV-18 GMT var induisert sammenliknet med Cervarix alene. Klinisk betydning av denne observasjonen er ukjent.

Cervarix kan også gis samtidig med meningokokk serogruppe A, C, W-135, Y tetanustoxoid konjugatvaksine (MenACWY-TT); med en kombinasjonsvaksine mot hepatitt A (inaktivert) og hepatitt B (rDNA) (Twinrix) eller med vaksine mot hepatitt B (rDNA) (Engerix B).

Administrering av Cervarix samtidig med Twinrix har ikke vist noen klinisk relevant interferens i antistoffrespons mot HPV og hepatitt A-antigenene. Anti-HBs geometrisk gjennomsnittantistoffkonsentrasjon var signifikant lavere ved ko-administrering, men den kliniske betydning av denne observasjonen er ukjent siden seroproteksjonsraten ikke var påvirket. Andelen av deltakere som oppnådde et anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml var 98,3% ved samtidig vaksinerings og 100% ved Twinrix gitt alene. Liknende resultater ble observert når Cervarix ble gitt samtidig med Engerix B hvor 97,9% av deltakerne oppnådde et anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml sammenliknet med 100% når Engerix B ble gitt alene.

Dersom Cervarix skal gis samtidig med andre injiserbare vaksiner, skal vaksinene alltid gis på ulike injeksjonssteder.

#### Bruk sammen med hormonelle prevensjonsmidler

I kliniske studier brukte omtrent 60% av kvinnene som fikk Cervarix hormonelle prevensjonsmidler. Det er ingen ting som tyder på at hormonelle prevensjonsmidler har en innvirkning på effekten av Cervarix.

#### Bruk sammen med systemiske immunsuppressive legemidler

Se pkt. 4.4.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ikke utført spesifikke vaksinstudier med gravide kvinner. Data fra gravide kvinner innsamlet som en del av graviditetsregistre, epidemiologiske studier og utilsiktet eksponering under kliniske studier er ikke tilstrekkelig til å konkludere hvorvidt vaksinasjon med Cervarix påvirker risikoen for uønskede svangerskapsutfall inkludert spontanabort. Det er imidlertid rapportert om 10476 graviditeter i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet hvorav 5387 kvinner hadde fått Cervarix. Generelt var andelen av gravide kvinner med spesifikke utfall (f.eks. normalt spedbarn, unormalt spedbarn inkludert medfødte misdannelser, for tidlig fødsel og spontan abort) lik mellom behandlingsgruppene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, svangerskap, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt 5.3).

Som et forebyggende tiltak er det best å unngå bruk av Cervarix under graviditet. Kvinner som er gravide eller prøver å bli gravide rådes til å utsette eller avbryte vaksinasjon til etter endt svangerskap.

#### Amming

Det foreligger ingen kliniske studier som har evaluert om Cervarix gitt til ammende mødre har noen innvirkning på deres spedbarn.

Cervarix skal bare brukes ved amming når mulige fordeler oppveier mulige risikoer.

#### Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av effektene som er nevnt under pkt. 4.8. "Bivirkninger" kan gi midlertidig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier som inkluderte unge jenter og kvinner i alderen fra 10 år og opp til 72 år (hvor 79,2% var i alderen 10-25 år ved inklusjon), ble Cervarix gitt til 16142 jenter mens 13811 jenter fikk kontrollvaksine. Deltakerne ble fulgt gjennom hele studieperioden med tanke på alvorlige uønskede hendelser. En på forhånd definert undergruppe av deltakere (Cervarix = 8130 mot kontroll = 5786) ble fulgt i 30 dager etter hver injeksjon med tanke på uønskede hendelser. I to kliniske studier som inkluderte gutter i alder 10 til 18 år, fikk 2617 Cervarix og de ble fulgt opp med aktiv sikkerhetsovervåking.

Den vanligste bivirkningen observert etter vaksinasjon var smerte på injeksjonsstedet og forekom etter 78 % av alle dosene. Flertallet av disse reaksjonene var av mild til moderat alvorlig karakter og var kortvarige.

### Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble ansett i det minste å være mulig relatert til vaksinasjon har blitt kategorisert etter frekvens.

Frekvens er rapportert som:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

System Organ Klasse	Frekvens	Bivirkninger
<b>Kliniske studier</b>		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastrointestinale symptomer inkludert kvalme, oppkast, diaré og magesmerte
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Kløe/pruritus, utslett, urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært Vanlige	Myalgi
	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert smerte, rødhet, hevelse, utmattelse
	Vanlige	Feber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
	Mindre vanlige	Andre reaksjoner på injeksjonsstedet som indurasjon, lokal parestesi
<b>Data etter markedsføring</b>		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent*	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent *	Allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner), angioødem
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent *	Synkope eller vasovagale reaksjoner på injeksjon, noen ganger etterfulgt av tonisk-kloniske bevegelser (se pkt. 4.4).

\* Siden disse hendelsene ble rapportert spontant, er det ikke mulig å gi et sikkert estimat på frekvensen.

I kliniske studier ble det observert lik sikkerhetsprofil blant deltakere med tidligere eller nåværende HPV infeksjon sammenliknet med deltakere negative for onkogen HPV DNA eller seronegative for antistoffer mot HPV-16 og HPV-18.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner mot papillomavirus, ATC-kode: J07BM02

#### Virkningsmekanisme

Cervarix er en ikke-infeksiøs rekombinant vaksine med adjuvans. Vaksinen er fremstilt av høyt rensede viruslignende partikler (VLP) som består av hovedkapsidprotein L1 fra de onkogene HPV-typene 16 og 18. VLP'ene inneholder ikke noe DNA fra virus og kan derfor ikke infisere celler, reproducere seg eller forårsake sykdom. Dyrestudier har vist at beskyttelseeffekten av vaksiner med L1 VLP i hovedsak skyldes utvikling av en humoral immunrespons.

HPV-16 og HPV-18 er estimert til å være ansvarlig for omtrent 70% av all livmorhalskreft, 90% av all analkreft, og 70% av HPV-relatert høygradig vulva- og vaginal intraepitelial neoplasi og 78% av HPV-relatert høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3). Andre onkogene HPV-typer kan også forårsake ano-genitalkreft (ca. 30%). HPV-45, -31 og -33 er de tre mest vanlige ikke-vaksine HPV-typene som er identifisert ved plateepitelkarsinom (12,1%) og adenokarsinom (8,5%).

Betegnelsen "premaligne anogenitale lesjoner" i pkt. 4.1 korresponderer med høygradig Cervikal Intraepitelial Neoplasi (CIN2/3), høygradig vulva intraepitelial neoplasi (VIN2/3), høygradig vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN2/3) og høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

#### Kliniske studier

##### Klinisk effekt hos kvinner i alder 15 til 25 år

Beskyttelseeffekten av Cervarix ble vurdert i to kontrollerte, dobbelt-blindede og randomiserte kliniske fase II og III studier som inkluderte totalt 19778 kvinner i alderen 15 til 25 år.

I fase II studien (studie 001/007) deltok bare kvinner som:

- ble testet negative for onkogen HPV DNA av typene 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68
- var seronegative for HPV-16 og HPV-18 og
- hadde normal cytologi

Det primære endepunkt for beskyttelseeffekt var insident infeksjon med HPV-16 og/eller HPV-18. 12-måneders vedvarende infeksjon ble også vurdert som endepunkt for beskyttelseeffekt.

I fase III studien (studie 008) deltok kvinner uten at de på forhånd var screenet for tilstedeværelse av HPV infeksjon, dvs uten å ta hensyn til cytologi, HPV-serologi og DNA status ved studiestart. Det primære endepunkt for beskyttelseeffekt var CIN2+ assosiert med HPV-16 og/eller HPV-18 (HPV-16/18). Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN) grad 2 og 3 (CIN2/3) og cervikal adenokarsinom in situ (AIS) ble brukt som surrogatmarkører for livmorhalskreft i de kliniske studiene. Sekundære endepunkt inkluderte 6- og 12-måneders vedvarende infeksjon.

Vedvarende infeksjon som varer i minst 6 måneder har også blitt vist å være en relevant surrogatmarkør for livmorhalskreft hos kvinner i alder 15 til 25 år.

#### Profylaktisk beskyttelseeffekt mot infeksjon med HPV-16/18 i en befolkning naive mot onkogene HPV-typer

Kvinner (N=1113) ble vaksinert i studien 001 og beskyttelseeffekt etter opp til 27 måneder ble evaluert. En undergruppe av kvinnene (N=776) som ble vaksinert i studie 001 ble fulgt videre i studie 007 i opp til 6,4 år (omtrent 77 måneder) etter første dose (gjennomsnittlig oppfølgingstid var 5,9 år). I studie 001 var det fem tilfeller av 12-måneders vedvarende infeksjon med HPV-16/18 i kontrollgruppen (4 HPV-16; 1 HPV-18) og ett tilfelle av HPV-16 i vaksinegruppen. I studie 007 gav Cervarix en beskyttelseeffekt på 100% (95% CI: 80,5;100) mot 12-måneders vedvarende infeksjon forårsaket av HPV-16/18. Det var 16 tilfeller av vedvarende infeksjon med HPV-16 og fem tilfeller av vedvarende infeksjon med HPV-18, alle i kontrollgruppen.

I studie HPV-023 ble deltakere fra den Brasilianske kohorten (N=437) av studie 001/007 fulgt opp i gjennomsnitt 8,9 år (standard avvik 0,4 år) etter den første dosen. Ved studieslutt var det ingen tilfeller av infeksjon eller histopatologiske lesjoner assosiert med HPV-16 eller HPV-18 i vaksinegruppen i studie HPV-023. I placebogruppen var det 4 tilfeller med 6 måneders vedvarende infeksjon og 1 tilfelle med 12 måneders vedvarende infeksjon. Studien hadde ikke styrke til å demonstrere en forskjell mellom vaksine- og placebogruppen for disse endepunktene.

#### Profylaktisk beskyttelseeffekt mot HPV-16/18 hos kvinner naive mot HPV-16 og/eller HPV-18

I studie HPV-008 ble den primære analysen av beskyttelseeffekt utført i henhold til protokollkohorten (According to Protocol cohort = ATP kohort: inkluderte kvinner som fikk 3 vaksinedoser og som var DNA negative og seronegative ved måned 0 og var DNA negative ved måned 6 for de HPV-typene som ble analysert). Denne kohorten inkluderte kvinner med normal eller lavgradig cytologi ved inklusjon og ekskluderte bare kvinner med høygradig cytologi (0,5% av totalpopulasjonen). Det ble startet å telle antall tilfeller i ATP kohorten 1 dag etter tredje vaksinedose.

I alt var 74% av kvinnene som deltok naive mot både HPV-16 og HPV-18 (dvs. de var DNA-negative og seronegative ved inklusjon i studien).

To analyser av studie HPV-008 har blitt gjennomført: en hendelse-triggeret analyse utført en gang på minst 36 tilfeller av CIN2+ assosiert med HPV-16/18 oppstått i ATP-kohorten og en studiesluttanalyse.

Vaksineeffekt mot primære endepunkt CIN2+ ved studieslutt er presentert i Tabell 1. I en tilleggssanalyse ble effekten av Cervarix vurdert mot HPV-16/18-relatert CIN3+.



**Tabell 1: Vaksineeffekt mot høygradig cervikale lesjoner assosiert med HPV-16/18 (ATP-kohort)**

HPV-16/18 endpunkt	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Sluttanalyse <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% Effekt (95% CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3 +	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = antall deltakere inkludert i hver gruppe  
n = antall tilfeller  
<sup>(1)</sup> ATP: inkluderer kvinner som fikk 3 vaksinedoser og som var DNA negative og seronegative ved måned 0 og var DNA negative ved måned 6 for de relevante HPV-typene (HPV-16 eller HPV-18)  
<sup>(2)</sup> inkluderte 4 tilfeller av CIN2+ og 2 tilfeller av CIN3+ hvor en annen onkogen HPV-type var identifisert i lesjonen samtidig med HPV-16 eller HPV-18. Disse tilfellene er ekskludert fra HPV-typebestemmelsesanalysen (se Tabell under).  
<sup>(3)</sup> Gjennomsnittlig oppfølgingstid 40 måneder etter dose 3

I den hendelse-triggende analysen var effekten 92,9% (96,1% CI: 79,9;98,3) mot CIN2+ og 80% (96,1% CI: 0,3;98,1) mot CIN3+. I tillegg ble det vist en statistisk signifikant vaksineeffekt mot CIN2+ assosiert med HPV-16 og HPV-18 hver for seg.

Ytterligere undersøkelser av tilfellene med flere HPV typer tok i betraktning HPV typer som ble detektert med "Polymerase Chain Reaction (PCR)" i minst en av de to tidligere cytologiprøvene, i tillegg til typer som ble detektert i lesjonen for å avgjøre hvilke(n) HPV-type(r) som mest sannsynlig forårsaket lesjonen ("HPV-type assignment").

I denne post-hoc analysen ble tilfeller (i vaksinegruppen og kontrollgruppen) som ikke ble ansett for å ha en årsakssammenheng med HPV-16 eller HPV-18-infeksjoner som oppsto under studien ekskludert.

Basert på HPV-typebestemmelses post-hoc analysen var det 1 tilfelle av CIN2+ i vaksinegruppen versus 92 tilfeller i kontrollgruppen (Vaksineeffekt 98,9% (95% CI: 93,8;100)) og ingen tilfeller av CIN3+ i vaksinegruppen versus 22 tilfeller i kontrollgruppen (Vaksineeffekt 100% (95% CI: 81,8; 100)) ved sluttanalysen.

I den hendelse-triggende analysen var vaksineeffekt mot CIN1 assosiert med HPV-16/18 observert i ATP-kohorten 94,1% (96,1% CI: 83,4;98,5). Vaksineeffekt mot CIN1+ assosiert med HPV-16/18 observert i ATP-kohorten var 91,7% (96,1% CI: 82,4;96,7). Ved sluttanalysen var vaksineeffekt mot CIN1 assosiert med HPV-16/18 observert i ATP-kohorten 92,8% (95% CI: 87,1;96,4).

Ved analyser ved studieslutt var det 2 tilfeller av VIN2+ eller VaIN2+ i vaksinegruppen og 7 tilfeller i kontrollgruppen i ATP-kohorten assosiert med HPV-16 eller HPV-18. Studien hadde ikke god nok styrke til å demonstrere forskjeller mellom vaksine- og kontrollgruppen for disse endepunktene.

Vaksineeffekt mot virologiske endepunkter (6 måneders og 12 måneders vedvarende infeksjon) assosiert med HPV-16/18 observert i ATP-kohorten ved studieslutt er presentert i Tabell 2.

**Tabell 2: Vaksineeffekt mot virologiske endepunkter assosiert med HPV-16/18 (ATP-kohorten)**

HPV-16/18 endepunkt	ATP-kohort <sup>(1)</sup>		
	Sluttanalyse <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontroll (N = 7305)	% Effekt (95% CI)
	n/N	n/N	
<b>6- måneders vedvarende infeksjon</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>12- måneders vedvarende infeksjon</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = antall deltakere inkludert i hver gruppe  
n = antall tilfeller  
<sup>(1)</sup> ATP: inkluderer kvinner som fikk 3 vaksinedoser og som var DNA negative og seronegative ved måned 0 og var DNA negative ved måned 6 for de relevante HPV-typene (HPV-16 eller HPV-18)  
<sup>(2)</sup> Gjennomsnittlig oppfølgingstid 40 måneder etter dose 3

I den hendelse-triggende analysen var vaksineeffekt 94,3% (96,1% CI:91,5;96,3) mot 6-måneders vedvarende infeksjon og 91,4% (96,1% CI: 89,4;95,4) mot 12-måneders vedvarende infeksjon.

Effekt mot HPV-16/18 hos kvinner med påvist HPV-16 eller HPV-18-infeksjon ved studiestart

Det var ingen bevis for beskyttelse mot sykdom forårsaket av HPV-typene som deltakere var HPV DNA positive for ved studiestart. Men individer som allerede var infisert (HPV DNA positive) med én av de vaksinerelaterede HPV-typene før vaksinasjon var beskyttet mot klinisk sykdom forårsaket av den andre vaksine HPV-typen.

Effekt mot HPV-type 16 og 18 hos kvinner med eller uten tidligere infeksjon eller sykdom.

Den totale vaksinasjonskohorten (TVC) inkluderte alle deltakere som hadde fått minst en vaksinedose uavhengig av deres HPV DNA status, cytologi og serostatus ved inklusjon. Denne kohorten inkluderte kvinner med eller uten nåværende og/eller tidligere HPV-infeksjon. Det ble startet å telle antall tilfeller i TVC-kohorten 1 dag etter første vaksinedose.

Effektestimaterne er lavere i TVC-kohorten da denne kohorten inkluderer kvinner med pre-eksisterende infeksjoner/lesjoner som det ikke er ventet at Cervarix har noen virkning på. TVC-kohorten kan være tilnærmet lik den generelle populasjonen av kvinner i aldersgruppen 15-25 år.

Vaksineeffekt mot høygradige cervikale lesjoner assosiert med HPV-16/18 observert i TVC-kohorten ved studieslutt er presentert i Tabell 3.

**Tabell 3: Vaksineeffekt mot høygradige cervikale lesjoner assosiert med HPV-16/18 (TVC)**

HPV-16/18 endpunkt	TVC <sup>(1)</sup>		
	Sluttanalyse <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Kontroll (N = 8708)	% Effekt (95% CI)
	n	N	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = antall deltakere inkludert i hver gruppe  
n = antall tilfeller  
<sup>(1)</sup> TVC: inkluderer alle vaksinerte deltakere (som fikk minst en vaksinedose) uavhengig av HPV DNA status, cytologi og serostatus ved inklusjon. Denne kohorten inkluderer kvinner med pre-eksisterende infeksjoner/lesjoner.  
<sup>(2)</sup> Gjennomsnittlig oppfølgingstid 44 måneder etter dose 1

Vaksineeffekt mot virologiske endepunkter (6 måneders og 12 måneders vedvarende infeksjon) assosiert med HPV-16/18 observert i TVC-kohorten ved studieslutt er presentert i Tabell 4.

**Tabell 4: Vaksineeffekt mot virologiske endepunkter assosiert med HPV-16/18 (TVC)**

HPV-16/18 endpunkt	TVC <sup>(1)</sup>		
	Sluttanalyse <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95% CI)
	n/N	n/N	
6-måneders vedvarende infeksjon	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
12-måneders vedvarende infeksjon	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = antall deltakere inkludert i hver gruppe  
n = antall tilfeller  
<sup>(1)</sup> TVC: inkluderer alle vaksinerte deltakere (som fikk minst en vaksinedose) uavhengig av HPV DNA status, cytologi og serostatus ved inklusjon.  
<sup>(2)</sup> Gjennomsnittlig oppfølgingstid 44 måneder etter dose 1

#### Vaksinens totale innvirkning på cervikal HPV sykdomsbyrde

I studien HPV-008 ble insidensen av høygradige cervikale lesjoner sammenliknet mellom placebo og vaksinegruppen uavhengig av HPV DNA typen i lesjonen. I TVC- og den TVC- naïve kohorten ble vaksineeffekt demonstrert mot høygradig cervikal lesjoner ved studieslutt (Tabell 5). Den TVC-naïve er en undergruppe av TVC-kohorten som inkluderer kvinner med normal cytologi og som var HPV DNA negative for 14 onkogene HPV-typer og seronegative for HPV-16 og HPV-18 ved inklusjon.

**Tabell 5. Vaksineeffekt mot høygradige cervikale lesjoner uavhengig av HPV DNA type i lesjonen**

	Sluttanalyse <sup>(3)</sup>				% Effekt (95% CI)
	Cervarix		Kontroll		
	N	Tilfeller	N	Tilfeller	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = antall deltakere inkludert i hver gruppe					
<sup>(1)</sup> TVC-naïve: inkluderer alle vaksinerte deltakere (som fikk minst en vaksinedose) som hadde normal cytologi, var HPV DNA negative for 14 onkogene HPV typer og seronegative for HPV-16 og HPV-18 ved inklusjon.					
<sup>(2)</sup> TVC: inkluderer alle vaksinerte deltakere (som fikk minst en vaksinedose) uavhengig av HPV DNA status, cytologi og serostatus ved inklusjon.					
<sup>(3)</sup> Gjennomsnittlig oppfølgingstid 44 måneder etter dose 1					

Ved studiesluttanalysen reduserte Cervarix antall koniseringer (inkludert elektrisk slynge (LEEP), kniv- og laserkonisering) betydelig med 70,2% (95% CI: 57,8;79,3) i TVC-naïve og 33,2% (95% CI: 20,8;43,7) i TVC-kohorten.

#### Kryssbeskyttende effekt

Den kryssbeskyttende effekten av Cervarix mot histopatologiske og virologiske endepunkter (vedvarende infeksjon) har blitt evaluert i studie HPV-008 for 12 onkogene HPV-typer som ikke inngår i vaksinen. Studien hadde ikke god nok styrke til å kunne måle effekt mot sykdom forårsaket av individuelle HPV-typer. Analysen mot det primære endepunkt var påvirket av multiple ko-infeksjoner i CIN2+ lesjonene. I motsetning til histopatologiske endepunkter, er virologiske endepunkter mindre påvirket av multiple infeksjoner.

HPV-31, 33 og 45 viste konsistent kryssbeskyttelse for endepunktene 6 måneders vedvarende infeksjon og CIN2+ i alle studiekohorter.

Vaksineeffekt ved studieslutt mot 6 måneders vedvarende infeksjon og CIN2+ assosiert med individuelle onkogene HPV-typer som ikke inngår i vaksinen er presentert i Tabell 6 (ATP kohort).

**Tabell 6: Vaksineeffekt mot onkogene HPV-typer som ikke inngår i vaksinen**

ATP <sup>(1)</sup>						
HPV type	6 måneders vedvarende infeksjon			CIN2+		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (95% CI)	Cervari x	Kontroll	% Effekt (95% CI)
	n	n		n	n	
<b>HPV-16 relaterte typer (A9 arter)</b>						
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)
<b>HPV-18 relaterte typer (A7 arter)</b>						
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)
<b>Andre typer</b>						
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= antall tilfeller						
(1)ATP: inkluderer kvinner som fikk 3 vaksinedoser og som var DNA negative ved måned 0 og ved måned 6 for de relevante HPV-typerne.						
Grensene for konfidensintervallet rundt vaksineeffekten ble beregnet. Når verdien null ble inkludert, for eksempel når nedre grense for CI <0, er effekten ikke regnet for å være statistisk signifikant.						
Effekten mot CIN3 var kun vist for HPV-31 og det var ikke noe bevis for beskyttelse mot AIS for noen av HPV-typerne.						

#### Klinisk effekt hos kvinner 26 år og eldre

Effekten av Cervarix ble vurdert i en dobbelblind, randomisert fase III klinisk studie (HPV-015) som inkluderte totalt 5778 kvinner i alder 26-72 år (median: 37,0 år). Studien ble gjennomført i Nord-Amerika, Latin-Amerika, Asia og Europa. Sluttanalyse ble gjennomført ved avslutning av studien, 7 år etter 1. vaksinerings. Det primære endepunktet var en kombinasjon av et virologisk og et histopatologisk endepunkt: HPV-16/18-relatert 6 måneders vedvarende infeksjon og/eller CIN1+.

Primæranalysen på effekt ble gjennomført på ATP-kohorten for effekt og på TVC som inkluderte en undergruppe av opptil 15% av kvinner med en historie med HPV-assosiert infeksjon eller sykdom (definert som to eller flere unormale celleprøver etter hverandre, unormal kolposkopi, eller biopsi eller behandling etter unormal celleprøve eller funn ved kolposkopi). Inklusjon av denne undergruppen gjorde det mulig å vurdere profylaktisk effekt i en populasjon som er tenkt å reflektere en «real-

worldsetting» siden voksne kvinner er aldersgruppen som generelt er målgruppe for livmorhalscreening.

Vaksineeffekt ved studieslutt er oppsummert i følgende tabell.

Det er ingen bevis for om forebygging av vedvarende infeksjon som varer i minst 6 måneder er en relevant surrogatmarkør for forebygging av livmorhalskreft hos kvinner i alder 26 år og eldre.

**Tabell 7: Vaksineeffekt ved studieslutt i studie HPV-015**

Endepunkt	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2% CI)	Cervarix	Kontroll	% Effekt (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI og/eller CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0,0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI hos deltakere som var seropositive kun ved baseline	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Kryssbeskyttende effekt</b>						
HPV-31 6M PI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0,0; 52,5)
HPV-45 6M PI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N= antall deltakere i hver gruppe n= antall deltakere som rapporterte minst en hendelse i hver gruppe 6M PI= 6 måneders vedvarende infeksjon CI = Konfidensintervall ASC-US= "Atypical Cells of Undetermined Significance" (unormal cytologi) <sup>(1)</sup> 3 doser med vaksine, DNA-negative og seronegative ved måned 0 (dersom ikke spesifisert) og DNA-negative ved måned 6 for den relevante HPV-typen (HPV-16 og/eller HPV-18) <sup>(2)</sup> minst en dose vaksine uavhengig av HPV DNA og serostatus (dersom ikke spesifisert) ved måned 0. Inkluderer 15% av deltakere med tidligere historie med HPV-sykdom/infeksjon						

Effekt mot  $\geq$ ASC-US (unormal cytologi) assosiert med onkogene typer som ikke inngår i vaksinen var 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Effekt mot CIN1+ uavhengig av HPV-type som ble oppdaget i lesjonen var 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Det var ikke noe bevis for beskyttelse mot sykdom forårsaket av HPV hos deltakere i alder 25 år og eldre som var DNA-positive og/eller som hadde unormal cytologi ved studiestart.

### Immunogenisitet

#### Immunrespons for Cervarix etter det primære vaksinasjonsskjemaet

For HPV-vaksinene er det ikke identifisert et minste antistoffnivå som ansees å gi beskyttelse mot CIN 2/3 eller mot vedvarende infeksjon assosiert med HPV-typene i vaksinen.

Antistoffresponsen mot HPV-16 og HPV-18 ble målt med en typespesifikk direkte ELISA (versjon 2, "MedImmune methodology", modifisert av GSK) som er vist å korrelere med en pseudovirionbasert nøytralisasjonsanalyse (PBNA).

Immunogenisiteten induisert etter tre doser med Cervarix har blitt evaluert hos 5465 unge jenter og kvinner fra 9 til 55 år og hos over 800 gutter i alder 10 til 18 år.

I kliniske studier hadde mer enn 99% av de som i utgangspunktet var seronegative serokonvertert mot både HPV-16 og HPV-18 én måned etter tredje dose. Vaksineindusert IgG geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) var langt høyere enn titrene observert hos kvinner som tidligere hadde vært infisert men blitt kvitt HPV-infeksjonen (naturlig infeksjon).

Titernivåene etter vaksinasjon var like uavhengig av om deltakerne i utgangspunktet var seropositive eller seronegative.

#### Varighet av immunrespons for Cervarix

I studien 001/007, som inkluderte kvinner i alderen 15 til 25 år ved vaksinasjonstidspunktet, ble immunresponsen mot HPV-16 og HPV-18 evaluert opp til 76 måneder etter administrasjon av den første vaksinedosen. I studie 023 (en delstudie av 001/007) ble immunresponsen evaluert etter opp til 113 måneder. 92 deltakere i vaksinegruppen hadde immunogenisitetsdata ved intervallet [M107-M113] etter den første vaksinedosen med en median oppfølgingstid på 8,9 år. 100% (95% CI: 96,1;100) av disse deltakerne var fortsatt seropositive for HPV-16 og HPV-18 i ELISA assayet. Vaksineindusert IgG geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) for både HPV-16 og HPV-18 nådde maksimum ved måned 7 og sank deretter til et platå som holdt seg fra måned 18 til intervallet [M107-M113] med ELISA GMT for både HPV-16 og HPV-18 fortsatt minst 10 ganger høyere enn ELISA GMT observert hos kvinner som hadde vært naturlig infisert med HPV-virus men kvittet seg med infeksjonen.

I studien 008 var immunogenisiteten opp til måned 48 lik responsen observert i studie 001. En liknende kinetikk ble observert for de nøytraliserende antistoffene.

I en annen klinisk studie (studie 014) med kvinner i alderen 15 til 55 år, serokonverterte alle deltakerne mot både HPV-16 og HPV-18 etter tredje dose (ved måned 7). GMT var imidlertid lavere hos kvinner over 25 år. 470 deltakere (142 i alder 15-25 år, 172 i alder 26-45 år og 156 i alder 46-55 år) som fullførte studie HPV-014 og som fikk 3 dose-skjema ble fulgt opp i opptil 10 år i forlengelsesstudien HPV-060. Ti år etter administrering av den første dosen var 100% av deltakerne i aldersgruppen 15-25 år, 99,2% i aldersgruppen 26-45 år og 96,3% i aldersgruppen 46-55 år fremdeles seropositive for HPV-16, og 99,2%, 93,7% og 83,8% for HPV-18. I alle aldersgrupper forble GMT minst 5- til 32-ganger høyere for HPV-16 og 3- til 14- ganger høyere for HPV-18 enn hos kvinner som har kvittet seg med en naturlig infeksjon med tilsvarende HPV-typer.

#### Bevis for anamnestic respons (immunologisk hukommelse)

I studien 024 (en undergruppe av studie 001/007), ble en ekstra dose med Cervarix gitt til 65 deltakere ved et gjennomsnittintervall på 6,8 år etter at den første vaksinedosen var gitt. En anamnestic immunrespons mot HPV-16 og HPV-18 (målt med ELISA) ble observert en uke og en måned etter at

den ekstra dosen var gitt. GMT oppnådd en måned etter den ekstra dosen overgikk det som ble observert en måned etter den primære 3-dose vaksinasjonen.

#### Beskyttelseeffekt av Cervarix hos ungdommer basert på sammenligning med unge voksne kvinner.

I en samlet analyse (HPV-029, -030 og -048), serokonverterte henholdsvis 99,7% og 100% av jenter i alder 9 år for HPV type 16 og 18 etter den tredje dosen (ved måned 7) med GMT på henholdsvis minst 1,4 og 2,4 ganger høyere sammenliknet med jenter i alder 10-14 år og 15-25 år.

I to kliniske studier (HPV-012 og -013) med jenter i alderen 10 til 14 år serokonverterte alle deltakerne mot både HPV-16 og HPV-18 etter tredje dose (ved måned 7) med GMT som var minst dobbelt så høye sammenliknet med kvinner i alderen 15 til 25 år.

I kliniske studier (HPV-070 og HPV-048) med jenter i alder 9 til 14 år som fikk et 2-doseskjema (0, 6 måneder eller 0, 12 måneder) og yngre kvinner i alder 15-25 år som fikk Cervarix etter standardskjema 0, 1, 6 måneder, serokonverterte alle deltakerne mot både HPV-16 og HPV-18 en måned etter andre dose. Immunresponsen etter 2 doser hos jenter i alder 9 til 14 år var den samme (non-inferior) som responsen etter 3 doser hos kvinner i alder 15 til 25 år.

På bakgrunn av disse immunogenisitetsdataene kan man trekke slutningen at Cervarix også har beskyttelseeffekt i alderen 9 til 14 år.

#### Varighet av immunrespons hos kvinner 26 år og eldre

I fase III studien (HPV-045) hos kvinner 26 år og eldre serokonverterte alle deltakere en måned etter den tredje dosen. Ved tidspunkt måned 84, dvs. 78 måneder etter at fullt vaksinasjonskjema var fullført, var 99,3% og 95,9% av kvinner som i utgangspunktet var seronegative fremdeles seropositive for hhv. anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistoffer. Alle kvinner som i utgangspunktet var seropositive var fremdeles seropositive for både anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistoffer. Antisofftiter var høyest ved måned 7 og avtok gradvis til måned 18 for så å være på et nivå ("platå") til måned 84.

#### Immunogenisitet hos gutter 10 til 18 år

Immunogenisitet ble evaluert hos gutter i to kliniske studier HPV-011 (N=173) og HPV-040 (N=556). Dataene viste en sammenliknbar immunogenisitet hos gutter og jenter. I studie HPV-011 serokonverterte alle deltakerne mot både HPV-16 og 18 og GMT-nivåer var på samme nivå (non-inferior) som det som ble observert hos yngre kvinner i alder 15 til 25 år i studie HPV-012.

#### "Bridging"/ekstrapolering av klinisk effekt mot anale lesjoner og kreft

Det er ikke gjennomført noen effektstudier med Cervarix mot premaligne anale lesjoner. Studier gjennomført hos jenter i alder 9 til 14 år (studie HPV-071) og kvinner i alder 18 til 45 år (studie HPV-010) viser imidlertid en konsistent høyere immunrespons med Cervarix enn komparatoren hvor effektdata mot premaligne anale lesjoner er konklusive og har vist beskyttelse.

#### Immunogenisitet hos hiv-infiserte kvinner

To kliniske studier vurderte sikkerhet og immunogenisitet av Cervarix:

1. I studie HPV-020, som ble gjennomført i Sør-Afrika, fikk 22 deltakere som ikke var HIV-infiserte og 42 HIV-infiserte deltakere (WHO klinisk studie 1; ATP-kohort for immunogenisitet) Cervarix.
2. Studie HPV-019, en sammenligningsstudie av Cervarix og tetravalent HPV-vaksine ble utført i 289 (ATP-kohort = 157) som ikke hadde hiv og 257 (ATP-kohort = 166) hiv-infiserte kvinnelige forsøkspersoner mellom 15-25 år i Brasil, Estland, India og Thailand. Ved studiestart, måtte hiv-infiserte forsøkspersoner i begge studiene: være asymptotiske uavhengig av deres tidligere kliniske studie; ikke ha målbare virustiter (dvs. virustiter < 400 kopier/ml) i minst seks måneder hvis de brukte antiretroviral behandling (ART) (HPV-020) eller



høyaktiv antiretroviral terapi (HAART) i minst ett år (HPV-019); ikke være diagnostisert med aktiv tuberkulose (TB) eller få TB-behandling; kun i HPV-019 – ha et CD4-celletall > 350 celler/mm<sup>3</sup>.

I begge studiene var serokonversjonsraten ved måned 7 hos hiv-infiserte forsøkspersoner som fikk Cervarix 100 % for begge antigener i ATP-kohort. I HPV-019 var seropositiviteten ved måned 24 etter vaksinasjon med Cervarix 100 % for HPV-16 antistoffer og > 96 % for HPV-18 antistoffer med en geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) mer enn 12 ganger høyere enn responsen etter naturlig HPV-infeksjon.

I begge studiene viste antistoff GMCer hos hiv-infiserte forsøkspersoner å være lavere enn hos de hiv-negative forsøkspersonene (ikke-overlappende 95 % konfidensintervall). I HPV-019 ble superiority av immunresponser (nøytraliserende antistoffer GMT ratio) for både HPV-16 antigener og HPV-18 antigener demonstrert med Cervarix sammenlignet med tetravalent HPV-vaksine, ved måned 7 hos hiv-infiserte forsøkspersoner.

Den kliniske relevansen av observasjonene er ukjent. Det foreligger ingen kliniske effektdata på beskyttelse mot vedvarende infeksjon eller forstadier til kreft blant hiv-infiserte kvinner.

Den observerte reaktogenisiteten og sikkerhetsprofilen til Cervarix hos hiv-infiserte kvinner tilsvarte den kjente sikkerhetsprofilen hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering, lokal toleranse, fertilitet, embryo-føtal og postnatal toksisitet (inntil ammeperioden opphører).

Serologiske data antyder at anti-HPV-16 og anti-HPV-18 antistoffer kan overføres via morsmelk hos rotter. Det er imidlertid ikke kjent om vaksineinduserte antistoffer skilles ut i brystmelk hos mennesker.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid (NaCl)

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O)

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans se pkt. 2.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

## **6.3 Holdbarhet**

5 år

Cervarix bør gis så raskt som mulig etter at vaksinen er tatt ut av kjøleskap.

Det er imidlertid vist at vaksinen er stabil når den er oppbevart utenfor kjøleskap i inntil 3 dager ved temperatur mellom 8°C og 25°C eller inntil 1 dag ved temperatur mellom 25°C og 37°C. Dersom vaksinen ikke er brukt i løpet av denne perioden, skal den kastes.

#### Flerdosehetteglass

Etter anbrudd anbefales det å bruke vaksinen umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart skal vaksinen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Dersom den ikke brukes i løpet av 6 timer må den destrueres.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

#### Flerdosehetteglass

For oppbevaring etter anbrudd, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Ferdigfylt sprøyte

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytetempel propp (butylgummi) og med en kanylehet i gummi.

Pakningsstørrelser på 1 eller 10 med eller uten kanyler.

#### Hetteglass

0,5 ml suspensjon til 1 dose i et hetteglass (type I glass) med propp (butylgummi).

Pakninger på 1, 10 og 100.

#### Flerdosehetteglass

1 ml suspensjon til 2 doser i et hetteglass (type I glass) med propp (butylgummi).

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 100.

Kanyleheten og sprøytetempel proppen av gummi på den ferdigfylte sprøyten og proppen på hetteglasset er laget av syntetisk gummi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

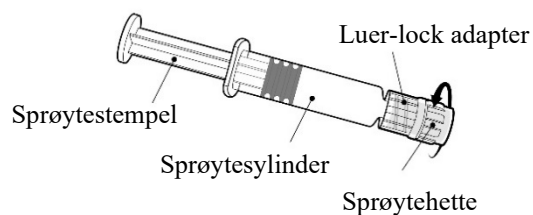
#### Ferdigfylt sprøyte

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i sprøyten ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i sprøyten, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

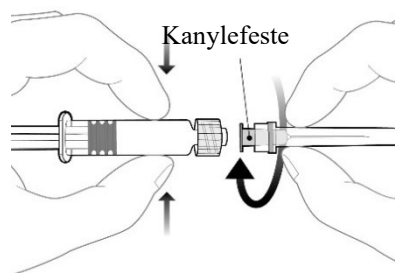
Vaksinen må omrystes godt før bruk.

## Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten



Hold alltid i sprøytesylinderen, ikke i sprøytetempelet.

Skru løs sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og drei en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytetempelet ut av sprøytesylinderen. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

### Hetteglass

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i hetteglasset ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i hetteglasset, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

### Flerdosehetteglass

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i hetteglasset ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i hetteglasset, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Ved bruk av et flerdose hetteglass skal hver 0,5 ml dose trekkes ut ved bruk av en steril kanyle eller sprøyte: forhåndsregler bør tas for å unngå kontaminering av innholdet.

### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Ferdigfylt sprøyte

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

### Hetteglass

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

### Flerdosehetteglass

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. September 2007

Dato for siste fornyelse: 17. September 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO:**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere av den biologiske aktive substansen

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

Navn og adresse til tilvirker som er ansvarlig for frigivelse av batch

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Reseptpliktig legemiddel.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av PSUR for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
ENDOSE HETTEGLASS X 1, X 10 ELLER X 100**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon, i et hetteglass  
Vaksine mot humant papillomavirus [type 16, 18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 dose (0,5 ml) inneholder:

HPV type 16 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
HPV type 18 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup> med AS04 adjuvans som inneholder: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogram
---	--------------

<sup>2</sup> adsorbent til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> totalt
---	---------------------------------------

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon  
1 hetteglass  
1 dose (0,5 ml)

10 hetteglass  
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 hetteglass  
100 x 1 dose (0,5 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intramuskulær bruk.  
Omrystes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Må ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/419/001 – 1 pakning  
EU/1/07/419/002 – 10 pakning  
EU/1/07/419/003 – 100 pakning

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
FLERDOSE HETTEGLASS X 1, X 10 ELLER X 100**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon, flerdosebeholder.  
Vaksine mot humant papillomavirus [type 16, 18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 dose (0,5 ml) inneholder:

HPV type 16 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
HPV type 18 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>med AS04 adjuvans som inneholder:  
3-*O*-desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL)<sup>2</sup> 50 mikrogram

<sup>2</sup>adsorbent til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> totalt

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon  
1 flerdosehetteglass  
2 doser (0,5 ml)

10 flerdosehetteglass  
10 x 2 doser (0,5 ml)

100 flerdosehetteglass  
100 x 2 doser (0,5 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intramuskulær bruk.  
Omrystes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

Brukes umiddelbart etter anbrudd, eller innen 6 timer ved oppbevaring i kjøleskap.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/419/010 – 1 pakning

EU/1/07/419/011 – 10 pakning

EU/1/07/419/012 – 100 pakning

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
FERDIGFYLT SPRØYTE MED ELLER UTEN KANYLE X 1, X 10.**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.  
Vaksine mot humant papillomavirus [type 16, 18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 dose (0,5 ml) inneholder:

HPV type 16 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
HPV type 18 L1 protein <sup>1,2</sup>	20 mikrogram
<sup>1</sup> med AS04 adjuvans som inneholder: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50 mikrogram
<sup>2</sup> adsorbent til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> totalt

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
1 ferdigfylt sprøyte  
1 dose (0,5 ml)

10 ferdigfylte sprøyter  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle  
1 dose (0,5 ml)

10 ferdigfylte sprøyter + 10 kanyler  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 ferdigfylt sprøyte + 2 kanyler  
1 dose (0,5 ml)

10 ferdigfylte sprøyter + 20 kanyler  
10 x 1 dose (0,5 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intramuskulær bruk.

Omrystes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Må ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/419/008 – 1-pakning uten kanyler  
EU/1/07/419/009 – 10-pakning uten kanyler  
EU/1/07/419/004 – 1-pakning med 1 kanyler  
EU/1/07/419/006 – 10-pakning med 10 kanyler  
EU/1/07/419/005 – 1-pakning med 2 kanyler  
EU/1/07/419/007 – 10-pakning med 20 kanyler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT:

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**



**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER  
ETIKETT ENDOSE HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Cervarix  
Injeksjonsvæske, suspensjon

I.M.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (0,5 ml)

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER  
ETIKETT FLERDOSE HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Cervarix  
Injeksjonsvæske, suspensjon

I.M.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 doser (0,5 ml)

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER  
ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Cervarix  
Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

I.M.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (0,5 ml)

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon, i et hetteglass**

Vaksine mot humant papillomavirus [type 16, 18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cervarix er og hva den brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cervarix
3. Hvordan Cervarix gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cervarix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Cervarix er, og hva den brukes mot**

Cervarix er en vaksine som er ment å beskytte personer fra 9 års alder mot sykdommer forårsaket av infeksjon med humant papillomavirus (HPV).

Disse sykdommene inkluderer:

- livmorhalskreft (kreft i livmorhalsen, dvs. nedre del av livmoren) og analkreft
- forstadier til kreft i livmorhals, vulva, vagina og anus (celleforandringer i genitalia eller anus som kan utvikle seg til kreft).

Typene av humant papillomavirus (HPV) som vaksinen inneholder (HPV-type 16 og 18) er ansvarlig for omtrent 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft, 90 % av analkreft, 70 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og 78 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i anus. Andre HPV-typer kan også forårsake anogenitalkreft. Cervarix beskytter ikke mot alle HPV-typer.

Når man vaksineres med Cervarix vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) produsere antistoffer mot HPV type 16 og 18.

Cervarix er ikke smittefarlig og kan dermed ikke forårsake HPV-relatert sykdom.

Cervarix brukes ikke til å behandle HPV-relatert sykdom som allerede er tilstede ved vaksinasjonstidspunktet.

Cervarix skal brukes i overensstemmelse med offentlige anbefalinger.

#### **2. Hva du må vite før du får Cervarix**

**Bruk ikke Cervarix:**

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i pkt. 6). Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende hudutslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Sjekk med lege eller sykepleier før du vaksineres med Cervarix:

- dersom du har en blødningssykdom eller lett får blåmerker
- dersom du har en sykdom som reduserer motstandskraften din mot infeksjoner slik som HIV-infeksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon med høy feber. Det kan være aktuelt å utsette vaksinasjon til personen er frisk. En lettere infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem, men snakk med legen din først.

Besvimelse kan forekomme (som regel hos ungdom) etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om du eller barnet ditt har besvimt ved tidligere injeksjoner.

Som for alle vaksiner vil Cervarix ikke nødvendigvis gi fullstendig beskyttelse til alle som blir vaksinert.

Cervarix vil ikke beskytte mot sykdom forårsaket av HPV 16 eller HPV 18 dersom personen som skal vaksineres allerede er smittet med humant papillomavirus type 16 eller 18 på vaksinasjonstidspunktet.

Selv om vaksinasjon kan beskytte deg mot livmorhalskreft, er den ikke en erstatning for regelmessig screeningundersøkelse. Du bør fortsatt følge legens anbefaling om å ta celleprøver/Pap-test (en test som undersøker om man har celleforandring i livmorhalsen forårsaket av en HPV-infeksjon), om forebygging og om beskyttelsestiltak.

Cervarix beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Det er derfor viktig at man fortsatt tar nødvendige forholdsregler for å hindre smitte av HPV og seksuelt overførbare sykdommer.

Cervarix vil ikke beskytte mot andre sykdommer som ikke er forårsaket av humant papillomavirus.

### **Andre legemidler og Cervarix**

Cervarix kan gis samtidig med en kombinasjonsboostervaksine som inneholder difteri (d), tetanus (T) og kikhoste [acellular] (pa) med eller uten inaktivert poliomyelitt (IPV), (dTpa-, dTpa-IPV vaksiner), med en kombinert vaksine mot hepatitt A og B (Twinrix) eller en vaksine mot hepatitt B (Engerix B), eller med en meningokokk serogruppe A, C, W-135, Y tetanustoxoid konjugatvaksine (MenACWY-TT), på et annet injeksjonssted (en annen del av kroppen, f.eks. i den andre armen) under samme besøk.

Cervarix vil muligens ikke gi optimal effekt dersom den gis sammen med legemidler som hemmer immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke orale prevensjonsmidler (f.eks. p-piller) beskyttelsen oppnådd med Cervarix.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Hvis du er gravid, blir gravid i løpet av vaksinasjonsskjemaet eller prøver å bli gravid, anbefales det å utsette eller avbryte vaksinasjon til etter endt svangerskap.

Rådfør deg med lege før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er usannsynlig at Cervarix påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du må imidlertid ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

### **Cervarix inneholder natriumklorid**

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

### **3. Hvordan Cervarix gis**

#### **Hvordan vaksinen gis**

Lege eller sykepleier vil gi Cervarix som en injeksjon i overarmsmuskelen.

#### **Hvor mye gis**

Cervarix er ment til bruk hos personer fra 9 år og eldre.

Totalt antall doser som du vil få er avhengig av alderen din ved første injeksjon.

#### Dersom du er mellom 9 og 14 år

Du vil få 2 injeksjoner:

Første dose: På en valgt dato

Andre dose: gitt mellom 5 og 13 måneder etter første dose

#### Dersom du er 15 år eller eldre

Du vil få 3 injeksjoner:

Første dose: På en valgt dato

Andre dose: 1 måned etter første dose

Tredje dose: 6 måneder etter første dose

Vaksinasjonsskjemaet kan være mer fleksibelt om nødvendig. Rådfør deg med legen din for å få ytterligere informasjon.

Når Cervarix gis som første dose, anbefales det at Cervarix (og ikke en annen vaksine mot HPV) brukes til å fullføre hele vaksinasjonsskjemaet.

Cervarix er ikke anbefalt under 9 år.

Vaksinen skal aldri gis i en blodåre.

#### **Dersom du har glemt å ta en dose**

Det er viktig at du følger anvisning fra lege eller sykepleier angående når du skal komme tilbake for å ta neste dose. Dersom du glemmer å komme tilbake til avtalt tid, rådfør deg med legen din.

Dersom du ikke fullfører hele vaksinasjonsskjemaet (to eller tre doser avhengig av alderen din ved vaksinasjon) er det mulig at du ikke oppnår fullgod respons og beskyttelse etter vaksinasjonen.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som forekom i kliniske studier med Cervarix var følgende:

- ◆ Svært vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved flere enn 1 av 10 vaksinedoser):
  - smerte og ubehag på injeksjonsstedet
  - rødhet og hevelse på injeksjonsstedet
  - hodepine
  - verkende, ømme muskler eller svakhet (ikke forårsaket av trening)
  - trøtthet



- ◆ Vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved færre enn 1 av 10, men ved flere enn 1 av 100 vaksinedoser):
  - gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré og magesmerte
  - kløe, rødt hudutslett, elveblest (urticaria)
  - leddsmerter
  - feber ( $\geq 38$  °C)
  
- ◆ Mindre vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved færre enn 1 av 100, men ved flere enn 1 av 1000 vaksinedoser):
  - øvre luftveisinfeksjon (infeksjon i nese, hals eller luftrør)
  - svimmelhet
  - andre reaksjoner på injeksjonsstedet slik som en hard klump, kribling eller nummenhet.

Bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring av Cervarix er følgende:

- allergiske reaksjoner. Disse kan kjennetegnes som:
  - kløende utslett på hender og føtter
  - hevelse i øyne og ansikt
  - problemer med å puste og svelge
  - plutselig blodtrykksfall og tap av bevissthet
 Disse reaksjonene opptrer vanligvis før man forlater legekontoret. Men dersom ditt barn opplever noen av disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart.
- hovne kjertler i hals, armhule eller lyske
- besvimelse noen ganger etterfulgt av skjelving eller stivhet.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Cervarix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Cervarix

- Virkestoffer er:

Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomavirus = HPV

<sup>2</sup>med AS04 adjuvans som inneholder:

3-*O*-desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogram

<sup>3</sup>adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> totalt

<sup>4</sup>L1 protein i form av ikke-infeksiøse viruslignende partikler (VLP) produsert ved rekombinant DNA-teknologi i et Baculovirus ekspresjonssystem som bruker Hi-5 Rix4446 celler fra insektet *Trichoplusia ni*.

- Hjelpstoffer er natriumklorid (NaCl), natriumdihydrogenfosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Cervarix ser ut og innholdet i pakningen

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Cervarix er en blakket hvit suspensjon.

Cervarix leveres i hetteglass med 1 dose (0,5 ml) i pakninger på 1, 10 og 100.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
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 Biologicals SA  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 385 800787089

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44(0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Cervarix bør gis så raskt som mulig etter at vaksinen er tatt ut av kjøleskap. Det er imidlertid vist at vaksinen er stabil når den er oppbevart utenfor kjøleskap i inntil 3 dager ved temperatur mellom 8°C og 25°C eller inntil 1 dag ved temperatur mellom 25°C og 37°C. Dersom vaksinen ikke er brukt i løpet av denne perioden, skal den kastes.

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i hetteglasset ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i hetteglasset, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon, flerdosebeholder**

Vaksine mot humant papillomavirus [type 16, 18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cervarix er og hva den brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cervarix
3. Hvordan Cervarix gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cervarix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Cervarix er, og hva den brukes mot**

Cervarix er en vaksine som er ment å beskytte personer fra 9 års alder mot sykdommer forårsaket av infeksjon med humant papillomavirus (HPV).

Disse sykdommene inkluderer:

- livmorhalskreft (kreft i livmorhalsen, dvs. nedre del av livmoren) og analkreft
- forstadier til kreft i livmorhals, vulva, vagina og anus (celleforandringer i genitalia eller anus som kan utvikle seg til kreft).

Typene av humant papillomavirus (HPV) som vaksinen inneholder (HPV-type 16 og 18) er ansvarlig for omtrent 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft, 90% av analkreft, 70% av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og 78% av HPV-relaterte forstadier til kreft i anus. Andre HPV-typer kan også forårsake anogenitalkreft. Cervarix beskytter ikke mot alle HPV-typer.

Når man vaksineres med Cervarix vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) produsere antistoffer mot HPV type 16 og 18.

Cervarix er ikke smittefarlig og kan dermed ikke forårsake HPV-relatert sykdom.

Cervarix brukes ikke til å behandle HPV-relatert sykdom som allerede er tilstede ved vaksinasjonstidspunktet.

Cervarix skal brukes i overensstemmelse med offentlige anbefalinger.

#### **2. Hva du må vite før du får Cervarix**

**Bruk ikke Cervarix:**

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i pkt. 6). Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende hudutslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Sjekk med lege eller sykepleier før du vaksineres med Cervarix:

- dersom du har en blødningssykdom eller lett får blåmerker

- dersom du har en sykdom som reduserer motstandskraften din mot infeksjoner slik som HIV-infeksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon med høy feber. Det kan være aktuelt å utsette vaksinasjon til personen er frisk. En lettere infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem, men snakk med legen din først.

Besvimelse kan forekomme (som regel hos ungdom) etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om du eller barnet ditt har besvimt ved tidligere injeksjoner.

Som for alle vaksiner vil Cervarix ikke nødvendigvis gi fullstendig beskyttelse til alle som blir vaksinert.

Cervarix vil ikke beskytte mot sykdom forårsaket av HPV 16 eller HPV 18 dersom personen som skal vaksineres allerede er smittet med humant papillomavirus type 16 eller 18 på vaksinasjonstidspunktet.

Selv om vaksinasjon kan beskytte deg mot livmorhalskreft, er den ikke en erstatning for regelmessig screeningundersøkelse. Du bør fortsatt følge legens anbefaling om å ta celleprøver/Pap-test (en test som undersøker om man har celleforandring i livmorhalsen forårsaket av en HPV-infeksjon), om forebygging og om beskyttelsestiltak.

Cervarix beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Det er derfor viktig at man fortsatt tar nødvendige forholdsregler for å hindre smitte av HPV og seksuelt overførbare sykdommer.

Cervarix vil ikke beskytte mot andre sykdommer som ikke er forårsaket av humant papillomavirus.

### **Andre legemidler og Cervarix**

Cervarix kan gis samtidig med en kombinasjonsboostervaksine som inneholder difteri (d), tetanus (T) og kikhoste [acellular] (pa) med eller uten inaktivert poliomyelitt (IPV), (dTpa-, dTpa-IPV vaksiner), med en kombinert vaksine mot hepatitt A og B (Twinrix) eller en vaksine mot hepatitt B (Engerix B), eller med en meningokokk serogruppe A, C, W-135, Y tetanustoxoid konjugatvaksine (MenACWY-TT), på et annet injeksjonssted (en annen del av kroppen, f.eks. i den andre armen) under samme besøk.

Cervarix vil muligens ikke gi optimal effekt dersom den gis sammen med legemidler som hemmer immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke orale prevensjonsmidler (f.eks. p-piller) beskyttelsen oppnådd med Cervarix.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Hvis du er gravid, blir gravid i løpet av vaksinasjonsskjemaet eller prøver å bli gravid, anbefales det å utsette eller avbryte vaksinasjon til etter endt svangerskap.

Rådfør deg med lege før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er usannsynlig at Cervarix påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du må imidlertid ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

### **Cervarix inneholder natriumklorid**

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

### 3. Hvordan Cervarix gis

#### Hvordan vaksinen gis

Lege eller sykepleier vil gi Cervarix som en injeksjon i overarmsmuskelen.

#### Hvor mye gis

Cervarix er ment til bruk hos personer fra 9 år og eldre.

Totalt antall doser som du vil få er avhengig av alderen din ved første injeksjon.

#### Dersom du er mellom 9 og 14 år

Du vil få 2 injeksjoner:

Første dose: På en valgt dato

Andre dose: Gitt mellom 5 og 13 måneder etter første dose

#### Dersom du er 15 år eller eldre Du vil få 3 injeksjoner:

Første dose: På en valgt dato

Andre dose: 1 måned etter første dose

Tredje dose: 6 måneder etter første dose

Vaksinasjonsskjemaet kan være mer fleksibelt om nødvendig. Rådfør deg med legen din for å få ytterligere informasjon.

Når Cervarix gis som første dose, anbefales det at Cervarix (og ikke en annen vaksine mot HPV) brukes til å fullføre hele vaksinasjonsskjemaet.

Cervarix er ikke anbefalt under 9 år.

Vaksinen skal aldri gis i en blodåre.

#### **Dersom du har glemt å ta en dose**

Det er viktig at du følger anvisning fra lege eller sykepleier angående når du skal komme tilbake for å ta neste dose. Dersom du glemmer å komme tilbake til avtalt tid, rådfør deg med legen din.

Dersom du ikke fullfører hele vaksinasjonsskjemaet (to eller tre doser avhengig av alderen din ved vaksinasjon), er det mulig at du ikke oppnår fullgod respons og beskyttelse etter vaksinasjonen.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som forekom i kliniske studier med Cervarix var følgende:

- ◆ Svært vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved flere enn 1 av 10 vaksinedoser):
  - smerte og ubehag på injeksjonsstedet
  - rødhet og hevelse på injeksjonsstedet
  - hodepine
  - verkende, ømme muskler eller svakhet (ikke forårsaket av trening)
  - trøtthet
  
- ◆ Vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved færre enn 1 av 10, men ved flere enn 1 av 100 vaksinedoser):
  - gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré og magesmerte

- kløe, rødt hudutslett, elveblest (urticaria)
  - leddsmerter
  - feber ( $\geq 38$  °C)
- ◆ Mindre vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved færre enn 1 av 100, men ved flere enn 1 av 1000 vaksinedoser):
- øvre luftveisinfeksjon (infeksjon i nese, hals eller luftrør)
  - svimmelhet
  - andre reaksjoner på injeksjonsstedet slik som en hard klump, kribling eller nummenhet.

Bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring av Cervarix er følgende:

- allergiske reaksjoner. Disse kan kjennetegnes som:
  - kløende utslett på hender og føtter
  - hevelse i øyne og ansikt
  - problemer med å puste og svelge
  - plutselig blodtrykksfall og tap av bevissthet
 Disse reaksjonene opptrer vanligvis før man forlater legekantoret. Men dersom ditt barn opplever noen av disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart.
- hovne kjertler i hals, armhule eller lyske
- besvimelse noen ganger etterfulgt av skjelving eller stivhet.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Cervarix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter anbrudd anbefales det å bruke vaksinen umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart skal vaksinen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Dersom den ikke brukes i løpet av 6 timer må den destrueres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Cervarix

- Virkestoffer er:

Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram



<sup>1</sup>Humant papillomavirus = HPV

<sup>2</sup>med AS04 adjuvans som inneholder:

3-*O*-desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogram

<sup>3</sup>adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> totalt

<sup>4</sup>L1 protein i form av ikke-infeksiøse viruslignende partikler (VLP) produsert ved rekombinant DNA-teknologi i et Baculovirus ekspresjonssystem som bruker Hi-5 Rix4446 celler fra insektet *Trichoplusia ni*.

- Hjelpstoffer er natriumklorid (NaCl), natriumdihydrogenfosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Cervarix ser ut og innholdet i pakningen

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Cervarix er en blakket hvit suspensjon.

Cervarix leveres i hetteglass med 2 doser (1 ml) i pakninger på 1, 10 og 100.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
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 Biologicals SA  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 385 800787089

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44(0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Cervarix skal administreres så fort som mulig etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Det er imidlertid vist at vaksinen er stabil når den oppbevares utenfor kjøleskap i opptil 3 dager ved temperaturer mellom 8°C og 25°C eller opptil 1 dag ved temperaturer mellom 25°C og 37°C. Dersom vaksinen ikke er brukt i løpet av denne perioden, skal den kastes.

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i hetteglasset ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i hetteglasset, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Ved bruk av flerdose hetteglass skal hver dose på 0,5 ml trekkes opp med steril kanyle og sprøyte; forsiktighet må utvises for å unngå kontaminering av innholdet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Cervarix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte**

Vaksine mot humant papillomavirus [type 16, 18] (rekombinant) (med adjuvans, adsorbent)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cervarix er og hva den brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cervarix
3. Hvordan Cervarix gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cervarix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Cervarix er, og hva den brukes mot**

Cervarix er en vaksine som er ment å beskytte personer fra 9 års alder mot sykdommer forårsaket av infeksjon med humant papillomavirus (HPV).

Disse sykdommene inkluderer:

- livmorhalskreft (kreft i livmorhalsen, dvs. nedre del av livmoren) og analkreft
- forstadier til kreft i livmorhals, vulva, vagina og anus (celleforandringer i genitalia eller anus som kan utvikle seg til kreft).

Typene av humant papillomavirus (HPV) som vaksinen inneholder (HPV-type 16 og 18) er ansvarlig for omtrent 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft, 90% av analkreft, 70% av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og 78% av HPV-relaterte forstadier til kreft i anus. Andre HPV-typer kan også forårsake anogenitalkreft. Cervarix beskytter ikke mot alle HPV-typer.

Når man vaksineres med Cervarix vil immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) produsere antistoffer mot HPV type 16 og 18.

Cervarix er ikke smittefarlig og kan dermed ikke forårsake HPV-relatert sykdom.

Cervarix brukes ikke til å behandle HPV-relatert sykdom som allerede er tilstede ved vaksinasjonstidspunktet.

Cervarix skal brukes i overensstemmelse med offentlige anbefalinger.

#### **2. Hva du må vite før du får Cervarix**

##### **Bruk ikke Cervarix**

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i pkt. 6). Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende hudutslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Sjekk med lege eller sykepleier før du vaksineres med Cervarix:

- dersom du har en blødningssykdom eller lett får blåmerker
- dersom du har en sykdom som reduserer motstandskraften din mot infeksjoner slik som HIV-infeksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon med høy feber. Det kan være aktuelt å utsette vaksinasjon til personen er frisk. En lettere infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem, men snakk med legen din først.

Besvimelse kan forekomme (som regel hos ungdom) etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om du eller barnet ditt har besvimt ved tidligere injeksjoner.

Som for alle vaksiner vil Cervarix ikke nødvendigvis gi fullstendig beskyttelse til alle som blir vaksinert.

Cervarix vil ikke beskytte mot sykdom forårsaket av HPV 16 eller HPV 18 dersom personen som skal vaksineres allerede er smittet med humant papillomavirus type 16 eller 18 på vaksinasjonstidspunktet.

Selv om vaksinasjon kan beskytte deg mot livmorhalskreft, er den ikke en erstatning for regelmessig screeningundersøkelse. Du bør fortsatt følge legens anbefaling om å ta celleprøver/Pap-test (en test som undersøker om man har celleforandring i livmorhalsen forårsaket av en HPV-infeksjon), om forebygging og om beskyttelsestiltak.

Cervarix beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Det er derfor viktig at man fortsatt tar nødvendige forholdsregler for å hindre smitte av HPV og seksuelt overførbare sykdommer.

Cervarix vil ikke beskytte mot andre sykdommer som ikke er forårsaket av humant papillomavirus.

### **Andre legemidler og Cervarix**

Cervarix kan gis samtidig med en kombinasjonsboostervaksine som inneholder difteri (d), tetanus (T) og kikhoste [acellular] (pa) med eller uten inaktivert poliomyelitt (IPV), (dTpa-, dTpa-IPV vaksiner), med en kombinert vaksine mot hepatitt A og B (Twinrix) eller en vaksine mot hepatitt B (Engerix B), eller med en meningokokk serogruppe A, C, W-135, Y tetanustoxoid konjugatvaksine (MenACWY-TT), på et annet injeksjonssted (en annen del av kroppen, f.eks. i den andre armen) under samme besøk.

Cervarix vil muligens ikke gi optimal effekt dersom den gis sammen med legemidler som hemmer immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke orale prevensjonsmidler (f.eks. p-piller) beskyttelsen oppnådd med Cervarix.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Hvis du er gravid, blir gravid i løpet av vaksinasjonsskjemaet eller prøver å bli gravid, anbefales det å utsette eller avbryte vaksinasjon til etter endt svangerskap.

Rådfør deg med lege før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er usannsynlig at Cervarix påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du må imidlertid ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

### **Cervarix inneholder natriumklorid**

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

### 3. Hvordan Cervarix gis

#### Hvordan vaksinen gis

Lege eller sykepleier vil gi Cervarix som en injeksjon i overarmsmuskelen.

#### Hvor mye gis

Cervarix er ment til bruk hos personer fra 9 år og eldre.

Totalt antall doser som du vil få er avhengig av alderen din ved første injeksjon.

#### Dersom du er mellom 9 og 14 år

Du vil få 2 injeksjoner:

Første dose: På en valgt dato

Andre dose: gitt mellom 5 og 13 måneder etter første dose

#### Dersom du er 15 år eller eldre

Du vil få 3 injeksjoner:

Første dose: På en valgt dato

Andre dose: 1 måned etter første dose

Tredje dose: 6 måneder etter første dose

Vaksinasjonsskjemaet kan være mer fleksibelt om nødvendig. Rådfør deg med legen din for å få ytterligere informasjon.

Når Cervarix gis som første dose, anbefales det at Cervarix (og ikke en annen vaksine mot HPV) brukes til å fullføre hele vaksinasjonsskjemaet.

Cervarix er ikke anbefalt under 9 år.

Vaksinen skal aldri gis i en blodåre.

#### Dersom du har glemt å ta en dose

Det er viktig at du følger anvisning fra lege eller sykepleier angående når du skal komme tilbake for å ta neste dose. Dersom du glemmer å komme tilbake til avtalt tid, rådfør deg med legen din.

Dersom du ikke fullfører hele vaksinasjonsskjemaet (to eller tre doser avhengig av alderen din ved vaksinasjon), er det mulig at du ikke oppnår fullgod respons og beskyttelse etter vaksinasjonen.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som forekom i kliniske studier med Cervarix var følgende:

- ◆ Svært vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved flere enn 1 av 10 vaksinedoser): smerte og ubehag på injeksjonsstedet, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet, hodepine, verkende, ømme muskler eller svakhet (ikke forårsaket av trening), trøtthet.
- ◆ Vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved færre enn 1 av 10, men ved flere enn 1 av 100 vaksinedoser): gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré og magesmerte, kløe, rødt hudutslett, elveblest (urticaria), leddsmerter, feber ( $\geq 38$  °C).

- ◆ Mindre vanlige (bivirkninger som kan forekomme ved færre enn 1 av 100, men ved flere enn 1 av 1000 vaksinedoser): øvre luftveisinfeksjon (infeksjon i nese, hals eller luftrør), svimmelhet, andre reaksjoner på injeksjonsstedet slik som en hard klump, kribling eller nummenhet.

Bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring av Cervarix er følgende:

- allergiske reaksjoner. Disse kan kjennetegnes som:
  - kløende utslett på hender og føtter
  - hevelse i øyne og ansikt
  - problemer med å puste og svelge
  - plutselig blodtrykksfall og tap av bevissthet
 Disse reaksjonene opptrer vanligvis før man forlater legekontoret. Men dersom ditt barn opplever noen av disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart.
- hovne kjertler i hals, armhule eller lyske
- besvimelse noen ganger etterfulgt av skjelving eller stivhet.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Cervarix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Cervarix

- Virkestoffer er:

Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomavirus = HPV

<sup>2</sup>med AS04 adjuvans som inneholder:

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL) <sup>3</sup>	50 mikrogram
---	--------------

<sup>3</sup> adsorbent til aluminiumhydroksid, hydret (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> totalt
--	---------------------------------------

<sup>4</sup>L1 protein i form av ikke-infeksiøse viruslignende partikler (VLP) produsert ved rekombinant DNA-teknologi i et Baculovirus ekspresjonssystem som bruker Hi-5 Rix4446 celler fra insektet *Trichoplusia ni*.

- Hjelpestoffer er natriumklorid (NaCl), natriumdihydrogenfosfatdihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Cervarix ser ut og innholdet i pakningen**

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.

Cervarix er en blakket hvit suspensjon.

Cervarix leveres i endose ferdigfylte sprøyter med eller uten separate kanyler, pakningsstørrelser på 1 og 10.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV  
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 Biologicals SA  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

#### **Österreich**

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



**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 385 800787089

**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 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

**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 Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44(0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

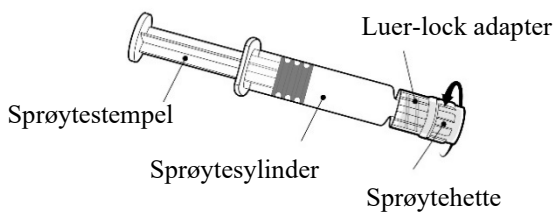
Cervarix bør gis så raskt som mulig etter at vaksinen er tatt ut av kjøleskap. Det er imidlertid vist at vaksinen er stabil når den er oppbevart utenfor kjøleskap i inntil 3 dager ved temperatur mellom 8 °C og 25 °C eller inntil 1 dag ved temperatur mellom 25 °C og 37 °C. Dersom vaksinen ikke er brukt i løpet av denne perioden, skal den kastes.

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i sprøyten ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i sprøyten, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

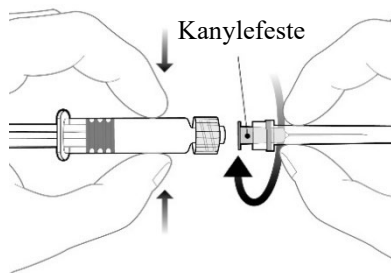
Vaksinen må omrystes godt før bruk.

### Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten



Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytetempel.

Skru løs sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer lock-adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytetempel ut av sprøytesylindren. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.