

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie  
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram
Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram

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

<sup>2</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

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

<sup>3</sup> geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> in totaal
---	--

<sup>4</sup>L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's) door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen, afkomstig van *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Troebele, witte suspensie. Bij bewaring kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos supernatans.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Cervarix is een vaccin voor de preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18 (zie rubriek 5.1).

De indicatie is gebaseerd op de aangetoonde werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 25 jaar na vaccinatie met Cervarix en op immunogeniciteit van het vaccin bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van 10 tot en met 25 jaar.

Zie rubriek 5.1 voor de onderbouwing van de werkzaamheid van Cervarix bij de preventie van premaligne cervicale lesies die geassocieerd zijn met HPV-16 en/of HPV-18.

Cervarix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het aanbevolen vaccinatieschema is 0, 1, 6 maanden.

De noodzaak van een boosterdosering werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix krijgen toegediend, de vaccinatiekuur van drie doses Cervarix afmaken (zie rubriek 4.4).

Meisjes jonger dan 10 jaar: Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij meisjes jonger dan 10 jaar omdat in deze leeftijdsgroep onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en immunogeniciteit.

Cervarix is bestemd voor intramusculaire injectie in de deltaspier (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Cervarix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix.

Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Cervarix met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Vaccinatie is geen substituut voor routinematige cervicale screening of voor voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare aandoeningen.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt. Cervarix beschermt tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 en 18. Andere oncogene HPV-typen kunnen ook baarmoederhalskanker veroorzaken en daarom blijft routinematige cervicale screening zeer belangrijk en dient deze te worden voortgezet volgens de nationale aanbevelingen.

Er is van Cervarix niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is aangewezen voor de behandeling van baarmoederhalskanker, cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) of enig andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Cervarix voorkomt geen HPV-gerelateerde laesies bij vrouwen die met HPV-16 of HPV-18 zijn geïnfecteerd ten tijde van vaccinatie.

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

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Cervarix bij personen met een verminderde immuunrespons, zoals HIV-patiënten of patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan. Zoals bij andere vaccins is het mogelijk dat bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid die de onderlinge verwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij alle klinische studies werden personen uitgesloten van deelname die minder dan 3 maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of bloedproducten hadden ontvangen.

##### *Gebruik in combinatie met andere vaccins*

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening van Cervarix met andere vaccins.

##### *Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptie*

In klinische werkzaamheidsstudies gebruikte ongeveer 60% van de vrouwen die Cervarix toegediend kregen hormonale anticonceptie. Er is geen bewijs dat het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen de werkzaamheid van Cervarix beïnvloedt.

##### *Gebruik in combinatie met systemische immunosuppressiva*

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Er werden in totaal wel 1.737 zwangerschappen gerapporteerd tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma voorafgaand aan de registratie, waaronder 870 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in zwangerschapsuitkomst (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen deze behandelgroepen.

Studies bij dieren geven geen indicatie voor een direct of indirect schadelijk effect op vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Deze gegevens waren niet voldoende om het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap aan te raden.

Vaccinatie moet daarom worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

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

Cervarix mag tijdens borstvoeding uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinische studies waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud waren op het tijdstip van inclusie) werden geïncubeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 personen, terwijl 13.811 personen een controlemiddel kregen. Deze personen werden gedurende de gehele onderzoeksperiode gevolgd op ernstige bijwerkingen. Een vooraf gedefinieerde groep personen (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786) werd gedurende 30 dagen na elke injectie gevolgd op bijwerkingen.

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

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

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: jeuken/pruritus, rash, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeer vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

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

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

Soms: andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie

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

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Papillomavirus vaccins, ATC code: J07BM02

*Werkingsmechanisme*

Cervarix is een niet-infectieus recombinant vaccin bereid uit sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capside-L1-eiwit van oncogene HPV-typen 16 en 18. Aangezien de VLP's geen viraal DNA bevatten, kunnen zij geen cellen infecteren, zich niet reproducen en geen ziekte veroorzaken. Studies bij dieren hebben aangetoond dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins grotendeels tot stand wordt gebracht door de ontwikkeling van een humorale immunrespons.

Wereldwijd wordt in alle regio's ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18.

### *Klinische studies*

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

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

- negatief waren getest op de oncogene HPV-DNA typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68
- HPV-16 en HPV-18 seronegatief waren en
- een normale cytologie hadden

Het primaire werkzaamheidseindpunt was incidentele infectie met HPV-16 en/of HPV-18. Twaalf maanden persisterende infectie werd geëvalueerd als additioneel werkzaamheidseindpunt.

In het fase III onderzoek (studie 008) werden vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht de cytologie, HPV-serologie en HPV-DNA-status bij aanvang van de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18. Het secundaire eindpunt was onder andere 12 maanden persisterende infectie.

Cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) 2 en 3 werd tijdens klinisch onderzoek gebruikt als een surrogaat marker voor baarmoederhalskanker.

De term “pre-maligne cervicale lesies” in rubriek 4.1 verwijst naar hooggradige Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN 2/3).

### Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18 infectie in een populatie niet eerder blootgesteld aan oncogene HPV-typen

Vrouwen (N=1.113) werden gevaccineerd in studie 001 en geëvalueerd voor werkzaamheid tot aan maand 27. Een subgroep vrouwen (N=776) die is gevaccineerd in studie 001 werd daarna tot aan 6,4 jaar (ongeveer 77 maanden) na de eerste dosis gevolgd in studie 007 (gemiddelde duur van 5,9 jaar). Er waren vijf gevallen van 12 maanden persisterende HPV-16/18 infectie (4 HPV-16; 1 HPV-18) in de controlegroep en één HPV-16 geval in de vaccingroep in studie 001. In studie 007 was de werkzaamheid van Cervarix tegen 12 maanden persisterende HPV-16/18 infectie 100% (95% BI: 80,5; 100). Er waren zestien gevallen van persisterende HPV-16 infectie en vijf gevallen van persisterende HPV-18 infectie, allen in de controlegroep.

### Profylactische werkzaamheid bij vrouwen naïef voor HPV-16 en/of HPV-18

In studie 008 werd de primaire analyse van de werkzaamheid uitgevoerd in het totale gevaccineerde cohort (TVC-1). Dit cohort bevatte uitsluitend vrouwen die HPV-DNA-negatief waren en seronegatief voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18) op het moment van opname in de studie en die ten minste één dosis Cervarix of het controlemiddel hadden ontvangen. Vrouwen met hooggradige of ontbrekende cytologie (0,5%) werden uitgesloten van de analyse op werkzaamheid.

In totaal was 74,0% van de geïncludeerde vrouwen naïef voor zowel HPV-16 als HPV-18 op het moment van opname in de studie.

De werkzaamheid van Cervarix bij de preventie van CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18 zoals vastgesteld tot op maand 15 na de laatste vaccindosis of in de controlegroep en de percentages van de 12 maanden persistente infectie in de TVC-1 cohort zijn hieronder weergegeven:

Studie 008	Cervarix		Controle		Werkzaamheid (97,9% BI)
	N	n	N	n	
<b>CIN2+ (primair eindpunt)</b>					
HPV-16 en/of 18*	7.788	2	7.838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6.701	1	6.717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7.221	1	7.258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
<b>12 maanden persisterende infectie (secundair eindpunt)</b>					
HPV-16 en/of 18*	3.386	11	3.437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2.945	7	2.972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3.143	4	3.190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = aantal personen geïncubeerd in elke TVC-1 cohort groep n= aantal gevallen * protocol-gespecificeerde eindpunten					

Alle eindpunten bereikten statistische significantie voor HPV-16. Voor HPV-18 was het verschil tussen de vaccingroep en de controlegroep niet statistisch significant voor CIN2+ en 12 maanden persisterende infectie (TVC-1 cohort). Echter, in een vooraf gespecificeerde analyse (TVC-2), die identiek was aan de TVC-1 analyse behalve dat vrouwen met een abnormale cytologie van deelname aan de studie werden uitgesloten, bereikte de werkzaamheid tegen 12 maanden persisterende infectie voor HPV-18 statistische significantie met als werkzaamheid van het vaccin 89,9% (97,9% BI: 11,3; 99,9). Er werd in de vaccingroep één geval waargenomen versus 10 gevallen in de controlegroep.

Verschillende CIN2+ laesies bevatten meerdere oncogene typen (inclusief HPV-typen die niet in het vaccin aanwezig zijn). Een aanvullende analyse werd uitgevoerd om de werkzaamheid van het vaccin te bepalen tegen laesies die mogelijk in verband werden gebracht met HPV-16 en/of HPV-18. Deze post-hoc analyse (clinical case assignment) verbond een HPV-type met een laesie, gebaseerd op de aanwezigheid van het HPV-type in de cytologiemonsters voordat de laesie werd aangetroffen. Gebaseerd op deze beoordeling werden in de analyse 3 CIN2+ gevallen (2 in de vaccingroep en 1 in de controlegroep) uitgesloten. In deze gevallen bleek op basis van bovengenoemde analyse geen oorzakelijk verband te bestaan tussen de laesies en de HPV-16 of HPV-18 infecties die tijdens de studie waren opgelopen. Gebaseerd op deze analyse waren er geen gevallen in de vaccingroep en 20 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100%; 97,9% BI: 74,2; 100).

#### Profylactische werkzaamheid bij vrouwen met een bestaande of eerder doorgemaakte infectie.

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekten veroorzaakt door de HPV-typen waarvoor personen HPV-DNA-positief waren aan het begin van de studie. De personen die voor de vaccinatie al geïnfecteerd waren met één van de vaccin gerelateerde HPV-typen werden echter wel beschermd voor klinische ziekte veroorzaakt door het andere HPV-type.

In studie 008 had ongeveer 26% van de vrouwen een bestaande of eerder doorgemaakte infectie. Twintig procent van de vrouwen had een eerder doorgemaakte infectie (dwz HPV-16 en/of HPV-18 seropositief). Zeven procent van de vrouwen was geïnfecteerd ten tijde van de vaccinatie (dwz HPV-16 en/of HPV-18 DNA-positief) van wie slechts 0,5% DNA-positief was voor beide typen.

#### *Immunogeniciteit*

Er is momenteel voor HPV-vaccins geen correlatie bekend tussen minimale antilichaamspiegels en bescherming tegen CIN 2 of 3 of tegen persisterende infectie geassocieerd met HPV-typen uit het vaccin.

De antilichaamrespons op HPV-16 en HPV-18 werd gemeten met behulp van een typespecifieke ELISA-test die een correlatie vertoonde met de pseudovirion neutralisatietest.

De immunogeniciteit geïnduceerd door drie doses Cervarix werd geëvalueerd bij 5.303 vrouwelijke personen in de leeftijd van 10 tot en met 55 jaar.

In klinische studies was één maand na de derde dosis 99,9% van de aanvankelijk seronegatieve personen seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18. Vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) lagen ruim boven de titers die werden waargenomen bij vrouwen die eerder geïnficeerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard (natuurlijke infectie). Zowel oorspronkelijk seropositieve als seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

In studie 001/007, uitgevoerd bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar oud op het tijdstip van vaccinatie, werd de immuunrespons tegen HPV-16 en HPV-18 tot 76 maanden na de eerste dosis geëvalueerd. De vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikten de hoogste concentratie in maand zeven en namen daarna af totdat een plateauwaarde bereikt werd, die vanaf maand 18 tot aan het einde van de follow-up (maand 76) constant was. Aan het einde van de follow-up waren de GMT's voor zowel HPV-16 als HPV-18 nog minstens 11 maal hoger dan de titers die werden gevonden bij vrouwen die eerder geïnficeerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard. Meer dan 98% van de vrouwen was nog seropositief voor beide antigenen. In studie 008 was de immunogeniciteit na zeven maanden vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen in studie 001.

In een andere klinische studie (014) die werd uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 55 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor HPV-typen 16 en 18 na de derde dosis (in maand zeven). De GMT's waren echter lager bij vrouwen ouder dan 25 jaar. Desalniettemin bleven alle personen seropositief voor beide typen gedurende de follow-up fase (tot ten minste maand 18) en behielden antilichaamspiegels ver boven het niveau van een natuurlijke infectie.

#### Overbrugging van de werkzaamheid van Cervarix van jonge volwassen vrouwen naar adolescenten.

In twee klinische studies die werden uitgevoerd bij meisjes en adolescenten in de leeftijd van 10 tot en met 14 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18, na de derde dosis (in maand zeven) met GMT's die minstens tweemaal hoger waren in vergelijking met vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar. Op basis van deze immunogeniciteitsgegevens wordt de werkzaamheid van Cervarix bij 10 tot en met 14 jarige meisjes afgeleid.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij acute en herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid, embryo-foetale en postnatale toxiciteit (tot aan het einde van de lactatieperiode).

Serologische gegevens wijzen op een overdracht van antilichamen tegen HPV-16 en HPV-18 via de melk tijdens de lactatieperiode bij ratten. Het is echter niet bekend of de vaccingeïnduceerde antilichamen ook bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride (NaCl)

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

Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) voor één dosering met een stop (butylrubber) in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

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

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie, multidosering  
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram
Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram

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

<sup>2</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

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

<sup>3</sup> geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> in totaal
---	--

<sup>4</sup>L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's) door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen, afkomstig van *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

Dit is een multidoseringscontainer. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doseringen per injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Troebele, witte suspensie. Bij bewaring kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos supernatans.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Cervarix is een vaccin voor de preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18 (zie rubriek 5.1).

De indicatie is gebaseerd op de aangetoonde werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 25 jaar na vaccinatie met Cervarix en op immunogeniciteit van het vaccin bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van 10 tot en met 25 jaar.

Zie rubriek 5.1 voor de onderbouwing van de werkzaamheid van Cervarix bij de preventie van premaligne cervicale lesies die geassocieerd zijn met HPV-16 en/of HPV-18.

Cervarix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het aanbevolen vaccinatieschema is 0, 1, 6 maanden.

De noodzaak van een booster dosis werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix krijgen toegediend, de vaccinatiekuur van drie doses Cervarix afmaken (zie rubriek 4.4).

Meisjes jonger dan 10 jaar: Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij meisjes jonger dan 10 jaar omdat in deze leeftijdsgroep onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en immunogeniciteit.

Cervarix is bestemd voor intramusculaire injectie in de deltapier (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Cervarix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix.

Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Cervarix met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Vaccinatie is geen substituut voor routinematige cervicale screening of voor voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare aandoeningen.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt. Cervarix beschermt tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 en 18. Andere oncogene HPV-typen kunnen ook baarmoederhalskanker veroorzaken en daarom blijft routinematige cervicale screening zeer belangrijk en dient deze te worden voortgezet volgens de nationale aanbevelingen.

Er is van Cervarix niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is aangewezen voor de behandeling van baarmoederhalskanker, cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) of enig andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Cervarix voorkomt geen HPV-gerelateerde laesies bij vrouwen die met HPV-16 of HPV-18 zijn geïnfecteerd ten tijde van vaccinatie.

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

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Cervarix bij personen met een verminderde immuunrespons, zoals HIV-patiënten of patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan. Zoals bij andere vaccins is het mogelijk dat bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid die de onderlinge verwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

##### *Gebruik in combinatie met andere vaccins*

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening van Cervarix met andere vaccins.

##### *Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptie*

In klinische werkzaamheidsstudies gebruikte ongeveer 60% van de vrouwen die Cervarix toegediend kregen hormonale anticonceptie. Er is geen bewijs dat het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen de werkzaamheid van Cervarix beïnvloedt.

##### *Gebruik in combinatie met systemische immunosuppressiva*

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Er werden in totaal wel 1.737 zwangerschappen gerapporteerd tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma voorafgaand aan de registratie, waaronder 870 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in zwangerschapsgeschiedenis (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen deze behandelgroepen.

Studies bij dieren geven geen indicatie voor een direct of indirect schadelijk effect op vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Deze gegevens waren niet voldoende om het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap aan te raden.

Vaccinatie moet daarom worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

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

Cervarix mag tijdens borstvoeding uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinische studies waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud waren op het tijdstip van inclusie) werden geïncludeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 personen, terwijl 13.811 personen een controlemiddel kregen. Deze personen werden gedurende de gehele onderzoeksperiode gevolgd op ernstige bijwerkingen. Een vooraf gedefinieerde

groep personen (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786) werd gedurende 30 dagen na elke injectie gevolgd op bijwerkingen.

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

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

Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: jeuken/pruritus, rash, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeer vaak: myalgie

Vaak: artralgie

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

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

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

Soms: andere injectieplaatsreacties zoals induratie, lokale paresthesie

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

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Papillomavirus vaccins, ATC code: J07BM02

#### *Werkingsmechanisme*

Cervarix is een niet-infectieus recombinant vaccin bereid uit sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capside-L1-eiwit van oncogene HPV-typen 16 en 18. Aangezien de VLP's geen viraal DNA bevatten, kunnen zij geen cellen infecteren, zich niet reproduceren en geen

ziekte veroorzaken. Studies bij dieren hebben aangetoond dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins grotendeels tot stand wordt gebracht door de ontwikkeling van een humorale immunerespons.

Wereldwijd wordt in alle regio's ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18.

#### *Klinische studies*

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

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

- negatief waren getest op de oncogene HPV-DNA typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68
- HPV-16 en HPV-18 seronegatief waren en
- een normale cytologie hadden

Het primaire werkzaamheidseindpunt was incidentele infectie met HPV-16 en/of HPV-18. Twaalf maanden persisterende infectie werd geëvalueerd als additioneel werkzaamheidseindpunt.

In het fase III onderzoek (studie 008) werden vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht de cytologie, HPV-serologie en HPV-DNA-status bij aanvang van de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18. Het secundaire eindpunt was onder andere 12 maanden persisterende infectie.

Cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) 2 en 3 werd tijdens klinisch onderzoek gebruikt als een surrogaat marker voor baarmoederhalskanker.

De term “premaligie cervicale lesies” in rubriek 4.1 verwijst naar hooggradige Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN 2/3).

#### Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18 infectie in een populatie niet eerder blootgesteld aan oncogene HPV-typen

Vrouwen (N=1.113) werden gevaccineerd in studie 001 en geëvalueerd voor werkzaamheid tot aan maand 27. Een subgroep vrouwen (N=776) die is gevaccineerd in studie 001 werd daarna tot aan 6,4 jaar (ongeveer 77 maanden) na de eerste dosis gevolgd in studie 007 (gemiddelde duur van 5,9 jaar). Er waren vijf gevallen van 12 maanden persisterende HPV-16/18 infectie (4 HPV-16; 1 HPV-18) in de controlegroep en één HPV-16 geval in de vaccingroep in studie 001. In studie 007 was de werkzaamheid van Cervarix tegen 12 maanden persisterende HPV-16/18 infectie 100% (95% BI: 80,5; 100). Er waren zestien gevallen van persisterende HPV-16 infectie en vijf gevallen van persisterende HPV-18 infectie, allen in de controlegroep.

#### Profylactische werkzaamheid bij vrouwen naïef voor HPV-16 en/of HPV-18

In studie 008 werd de primaire analyse van de werkzaamheid uitgevoerd in het totale gevaccineerde cohort (TVC-1). Dit cohort bevatte uitsluitend vrouwen die HPV-DNA-negatief waren en seronegatief voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18) op het moment van opname in de studie en die ten minste één dosis Cervarix of het controlemiddel hadden ontvangen. Vrouwen met hooggradige of ontbrekende cytologie (0,5%) werden uitgesloten van de analyse op werkzaamheid.

In totaal was 74,0% van de geïncludeerde vrouwen naïef voor zowel HPV-16 als HPV-18 op het moment van opname in de studie.

De werkzaamheid van Cervarix bij de preventie van CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18 zoals vastgesteld tot op maand 15 na de laatste vaccindosis of in de controlegroep en de percentages van de 12 maanden persistente infectie in de TVC-1 cohort zijn hieronder weergegeven:

Studie 008	Cervarix		Controle		Werkzaamheid (97,9% BI)
	N	n	N	n	
<b>CIN2+ (primair eindpunt)</b>					
HPV-16 en/of 18*	7.788	2	7.838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6.701	1	6.717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7.221	1	7.258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
<b>12 maanden persisterende infectie (secundair eindpunt)</b>					
HPV-16 en/of 18*	3.386	11	3.437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2.945	7	2.972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3.143	4	3.190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = aantal personen geïncludeerd in elke TVC-1 cohort groep n= aantal gevallen * protocol-gespecificeerde eindpunten					

Alle eindpunten bereikten statistische significantie voor HPV-16. Voor HPV-18 was het verschil tussen de vaccingroep en de controlegroep niet statistisch significant voor CIN2+ en 12 maanden persisterende infectie (TVC-1 cohort). Echter, in een vooraf gespecificeerde analyse (TVC-2), die identiek was aan de TVC-1 analyse behalve dat vrouwen met een abnormale cytologie van deelname aan de studie werden uitgesloten, bereikte de werkzaamheid tegen 12 maanden persisterende infectie voor HPV-18 statistische significantie met als werkzaamheid van het vaccin 89,9% (97,9% BI: 11,3; 99,9). Er werd in de vaccingroep één geval waargenomen versus 10 gevallen in de controlegroep.

Verscheidene CIN2+ laesies bevatten meerdere oncogene typen (inclusief HPV-typen die niet in het vaccin aanwezig zijn). Een aanvullende analyse werd uitgevoerd om de werkzaamheid van het vaccin te bepalen tegen laesies die mogelijk in verband werden gebracht met HPV-16 en/of HPV-18. Deze post-hoc analyse (clinical case assignment) verbond een HPV-type met een laesie, gebaseerd op de aanwezigheid van het HPV-type in de cytologiemonsters voordat de laesie werd aangetroffen. Gebaseerd op deze beoordeling werden in de analyse 3 CIN2+ gevallen (2 in de vaccingroep en 1 in de controlegroep) uitgesloten. In deze gevallen bleek op basis van bovengenoemde analyse geen oorzakelijk verband te bestaan tussen de laesies en de HPV-16 of HPV-18 infecties die tijdens de studie waren opgelopen. Gebaseerd op deze analyse waren er geen gevallen in de vaccingroep en 20 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100%; 97,9% BI: 74,2; 100).

#### Profylactische werkzaamheid bij vrouwen met een bestaande of eerder doorgemaakte infectie.

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekten veroorzaakt door de HPV-typen waarvoor personen HPV-DNA-positief waren aan het begin van de studie. De personen die voor de vaccinatie al geïnfecteerd waren met één van de vaccin gerelateerde HPV-typen werden echter wel beschermd voor klinische ziekte veroorzaakt door het andere HPV-type.

In studie 008 had ongeveer 26% van de vrouwen een bestaande of eerder doorgemaakte infectie. Twintig procent van de vrouwen had een eerder doorgemaakte infectie (d.w.z. HPV-16 en/of HPV-18 seropositief). Zeven procent van de vrouwen was geïnfecteerd ten tijde van de vaccinatie (d.w.z. HPV-16 en/of HPV-18 DNA-positief) van wie slechts 0,5% DNA-positief was voor beide typen.

#### *Immunogeniciteit*

Er is momenteel voor HPV-vaccins geen correlatie bekend tussen minimale antilichaamspiegels en bescherming tegen CIN 2 of 3 of tegen persisterende infectie geassocieerd met HPV-typen uit het vaccin.

De antilichaamrespons op HPV-16 en HPV-18 werd gemeten met behulp van een typespecifieke ELISA-test die een correlatie vertoonde met de pseudovirion neutralisatietest.

De immunogeniciteit geïnduceerd door drie doses Cervarix werd geëvalueerd bij 5.303 vrouwelijke personen in de leeftijd van 10 tot en met 55 jaar.

In klinische studies was één maand na de derde dosis 99,9% van de aanvankelijk seronegatieve personen seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18. Vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) lagen ruim boven de titers die werden waargenomen bij vrouwen die eerder geïnfecteerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard (natuurlijke infectie). Zowel oorspronkelijk seropositieve als seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

In studie 001/007, uitgevoerd bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar oud op het tijdstip van vaccinatie, werd de immuunrespons tegen HPV-16 en HPV-18 tot 76 maanden na de eerste dosis geëvalueerd. De vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikten de hoogste concentratie in maand zeven en namen daarna af totdat een plateauwaarde bereikt werd, die vanaf maand 18 tot aan het einde van de follow-up (maand 76) constant was. Aan het einde van de follow-up waren de GMT's voor zowel HPV-16 als HPV-18 nog minstens 11 maal hoger dan de titers die werden gevonden bij vrouwen die eerder geïnfecteerd waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard. Meer dan 98% van de vrouwen was nog seropositief voor beide antigenen. In studie 008 was de immunogeniciteit na zeven maanden vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen in studie 001.

In een andere klinische studie (014) die werd uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 55 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor HPV-typen 16 en 18 na de derde dosis (in maand zeven). De GMT's waren echter lager bij vrouwen ouder dan 25 jaar. Desalniettemin bleven alle personen seropositief voor beide typen gedurende de follow-up fase (tot ten minste maand 18) en behielden antilichaamspiegels ver boven het niveau van een natuurlijke infectie.

#### Overbrugging van de werkzaamheid van Cervarix van jonge volwassen vrouwen naar adolescenten.

In twee klinische studies die werden uitgevoerd bij meisjes en adolescenten in de leeftijd van 10 tot en met 14 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18, na de derde dosis (in maand zeven) met GMT's die minstens tweemaal hoger waren in vergelijking met vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar. Op basis van deze immunogeniciteitsgegevens wordt de werkzaamheid van Cervarix bij 10 tot en met 14 jarige meisjes afgeleid.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij acute en herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid, embryo-foetale en postnatale toxiciteit (tot aan het einde van de lactatieperiode).

Serologische gegevens wijzen op een overdracht van antilichamen tegen HPV-16 en HPV-18 via de melk tijdens de lactatieperiode bij ratten. Het is echter niet bekend of de vaccingeïnduceerde antilichamen ook bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride (NaCl)  
Natriumdihydrogenfosfaatdihydraat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )  
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Het wordt aanbevolen het middel direct nadat het voor het eerst geopend wordt, te gebruiken. Indien het middel niet direct wordt gebruikt dient het vaccin in de koelkast te worden bewaard ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ). Indien het middel niet binnen zes uur wordt gebruikt, dient het weggegooid te worden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor informatie over bewaring nadat het voor de eerste keer geopend is.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) voor twee doseringen met een stop (butylrubber) in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

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

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Indien u een multidoserings-injectieflacon gebruikt, dient elke 0,5 ml dosering te worden opgetrokken via een steriele naald en spuit; er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om te voorkomen dat de inhoud gecontamineerd raakt.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, België

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cervarix suspensie voor injectie in voorgevulde spuit  
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram
Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram

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

<sup>2</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

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

<sup>3</sup> geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> in totaal
---	--

<sup>4</sup>L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's) door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen, afkomstig van *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit.

Troebele, witte suspensie. Bij bewaring kan een fijne, witte neerslag ontstaan met een kleurloos supernatans.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Cervarix is een vaccin voor de preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18 (zie rubriek 5.1).

De indicatie is gebaseerd op de aangetoonde werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 25 jaar na vaccinatie met Cervarix en op immunogeniciteit van het vaccin bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van 10 tot en met 25 jaar.

Zie rubriek 5.1 voor de onderbouwing van de werkzaamheid van Cervarix bij de preventie van premaligne cervicale lesies die geassocieerd zijn met HPV-16 en/of HPV-18.

Cervarix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het aanbevolen vaccinatieschema is 0, 1, 6 maanden.

De noodzaak van een boosterdosering werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Cervarix krijgen toegediend, de vaccinatietrouw van drie doses Cervarix afmaken (zie rubriek 4.4).

Meisjes jonger dan 10 jaar: Cervarix wordt niet aanbevolen voor gebruik bij meisjes jonger dan 10 jaar omdat in deze leeftijdsgroep onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en immunogeniciteit.

Cervarix is bestemd voor intramusculaire injectie in de deltapier (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen.

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Cervarix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Cervarix.

Zoals bij andere intramusculaire vaccins, moet Cervarix met grote voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Vaccinatie is geen substituuut voor routinematige cervicale screening of voor voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare aandoeningen.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt. Cervarix beschermt tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 en 18. Andere oncogene HPV-typen kunnen ook baarmoederhalskanker veroorzaken en daarom blijft routinematige cervicale screening zeer belangrijk en dient deze te worden voortgezet volgens de nationale aanbevelingen.

Er is van Cervarix niet bewezen dat het een therapeutisch effect heeft. Vandaar dat het vaccin niet is aangewezen voor de behandeling van baarmoederhalskanker, cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) of enig andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Cervarix voorkomt geen HPV-gerelateerde laesies bij vrouwen die met HPV-16 of HPV-18 zijn geïnfecteerd ten tijde van vaccinatie.

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

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Cervarix bij personen met een verminderde immuunrespons, zoals HIV-patiënten of patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan. Zoals bij andere vaccins is het mogelijk dat bij deze personen geen adequate immuunrespons wordt opgewekt.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid die de onderlinge verwisselbaarheid van Cervarix met andere HPV-vaccins ondersteunen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

##### *Gebruik in combinatie met andere vaccins*

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening van Cervarix met andere vaccins.

##### *Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptie*

In klinische werkzaamheidsstudies gebruikte ongeveer 60% van de vrouwen die Cervarix toegediend kregen hormonale anticonceptie. Er is geen bewijs dat het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen de werkzaamheid van Cervarix beïnvloedt.

##### *Gebruik in combinatie met systemische immunosuppressiva*

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen specifieke studies met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Er werden in totaal wel 1.737 zwangerschappen gerapporteerd tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma voorafgaand aan de registratie, waaronder 870 bij vrouwen die Cervarix toegediend hadden gekregen. Uiteindelijk was er geen verschil in zwangerschapsuitkomst (bijv. een normaal kind, een abnormaal kind inclusief aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte en spontane abortus) tussen deze behandelgroepen.

Studies bij dieren geven geen indicatie voor een direct of indirect schadelijk effect op vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Deze gegevens waren niet voldoende om het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap aan te raden.

Vaccinatie moet daarom worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

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

Cervarix mag tijdens borstvoeding uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinische studies, waarin meisjes en vrouwen van 10 tot en met 72 jaar oud (waarvan 79,2% 10 tot en met 25 jaar oud waren op het tijdstip van inclusie) werden geïncludeerd, werd Cervarix toegediend aan 16.142 personen terwijl 13.811 personen een controlemiddel kregen. Deze personen werden gedurende de gehele onderzoeksperiode gevolgd op ernstige bijwerkingen. Een vooraf gedefinieerde groep personen (Cervarix = 8.130 versus controle = 5.786) werd gedurende 30 dagen na elke injectie gevolgd op bijwerkingen.



Wereldwijd wordt in alle regio's ongeveer 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18.

### *Klinische studies*

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

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

- negatief waren getest op de oncogene HPV-DNA typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68
- HPV-16 en HPV-18 seronegatief waren en
- een normale cytologie hadden

Het primaire werkzaamheidseindpunt was incidentele infectie met HPV-16 en/of HPV-18. Twaalf maanden persisterende infectie werd geëvalueerd als additioneel werkzaamheidseindpunt.

In het fase III onderzoek (studie 008) werden vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht de cytologie, HPV-serologie en HPV-DNA-status bij aanvang van de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18. Het secundaire eindpunt was onder andere 12 maanden persisterende infectie.

Cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) 2 en 3 werd tijdens klinisch onderzoek gebruikt als een surrogaat marker voor baarmoederhalskanker.

De term 'pre-maligne cervicale lesies' in rubriek 4.1 verwijst naar hooggradige Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN 2/3)

### Profylactische werkzaamheid tegen HPV-16/18 infectie in een populatie niet eerder blootgesteld aan oncogene HPV-typen

Vrouwen (N=1.113) werden gevaccineerd in studie 001 en geëvalueerd voor werkzaamheid tot aan maand 27. Een subgroep vrouwen (N=776) die is gevaccineerd in studie 001 werd daarna tot aan 6,4 jaar (ongeveer 77 maanden) na de eerste dosis gevolgd in studie 007 (gemiddelde duur van 5,9 jaar). Er waren vijf gevallen van 12 maanden persisterende HPV-16/18 infectie (4 HPV-16; 1 HPV-18) in de controlegroep en één HPV-16 geval in de vaccingroep in studie 001. In studie 007 was de werkzaamheid van Cervarix tegen 12 maanden persisterende HPV-16/18 infectie 100% (95% BI: 80,5; 100). Er waren zestien gevallen van persisterende HPV-16 infectie en vijf gevallen van persisterende HPV-18 infectie, allen in de controlegroep.

### Profylactische werkzaamheid bij vrouwen naïef voor HPV-16 en/of HPV-18

In studie 008 werd de primaire analyse van de werkzaamheid uitgevoerd in het totale gevaccineerde cohort (TVC-1). Dit cohort bevatte uitsluitend vrouwen die HPV-DNA-negatief waren en seronegatief voor het relevante HPV-type (HPV-16 of HPV-18) op het moment van opname in de studie en die ten minste één dosis Cervarix of het controlemiddel hadden ontvangen. Vrouwen met hooggradige of ontbrekende cytologie (0,5%) werden uitgesloten van de analyse op werkzaamheid.

In totaal was 74,0% van de geïncludeerde vrouwen naïef voor zowel HPV-16 als HPV-18 op het moment van opname in de studie.

De werkzaamheid van Cervarix bij de preventie van CIN2+ geassocieerd met HPV-16 en/of HPV-18 zoals vastgesteld tot op maand 15 na de laatste vaccindosis of in de controlegroep en de percentages van de 12 maanden persistente infectie in de TVC-1 cohort zijn hieronder weergegeven:

Studie 008	Cervarix		Controle		Werkzaamheid (97,9% BI)
	N	n	N	n	
<b>CIN2+ (primair eindpunt)</b>					
HPV-16 en/of 18*	7.788	2	7.838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6.701	1	6.717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7.221	1	7.258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
<b>12 maanden persisterende infectie (secundair eindpunt)</b>					
HPV-16 en/of 18*	3.386	11	3.437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2.945	7	2.972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3.143	4	3.190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = aantal personen geïncubeerd in elke TVC-1 cohort groep n= aantal gevallen * protocol-gespecificeerde eindpunten					

Alle eindpunten bereikten statistische significantie voor HPV-16. Voor HPV-18 was het verschil tussen de vaccingroep en de controlegroep niet statistisch significant voor CIN2+ en 12 maanden persisterende infectie (TVC-1 cohort). Echter, in een vooraf gespecificeerde analyse (TVC-2), die identiek was aan de TVC-1 analyse behalve dat vrouwen met een abnormale cytologie van deelname aan de studie werden uitgesloten, bereikte de werkzaamheid tegen 12 maanden persisterende infectie voor HPV-18 statistische significantie met als werkzaamheid van het vaccin 89,9% (97,9% BI: 11,3; 99,9). Er werd in de vaccingroep één geval waargenomen versus 10 gevallen in de controlegroep.

Verschillende CIN2+ laesies bevatten meerdere oncogene typen (inclusief HPV-typen die niet in het vaccin aanwezig zijn). Een aanvullende analyse werd uitgevoerd om de werkzaamheid van het vaccin te bepalen tegen laesies die mogelijk in verband werden gebracht met HPV-16 en/of HPV-18. Deze post-hoc analyse (clinical case assignment) verbond een HPV-type met een laesie, gebaseerd op de aanwezigheid van het HPV-type in de cytologiemonsters voordat de laesie werd aangetroffen. Gebaseerd op deze beoordeling werden in de analyse 3 CIN2+ gevallen (2 in de vaccingroep en 1 in de controlegroep) uitgesloten. In deze gevallen bleek op basis van bovengenoemde analyse geen oorzakelijk verband te bestaan tussen de laesies en de HPV-16 of HPV-18 infecties die tijdens de studie waren opgelopen. Gebaseerd op deze analyse waren er geen gevallen in de vaccingroep en 20 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100%; 97,9% BI: 74,2; 100).

#### Profylactische werkzaamheid bij vrouwen met een bestaande of eerder doorgemaakte infectie.

Er was geen bewijs van bescherming tegen ziekten veroorzaakt door de HPV-typen waarvoor personen HPV-DNA-positief waren aan het begin van de studie. De personen die voor de vaccinatie al geïnfecteerd waren met één van de vaccin gerelateerde HPV-typen werden echter wel beschermd voor klinische ziekte veroorzaakt door het andere HPV-type.

In studie 008 had ongeveer 26% van de vrouwen een bestaande of eerder doorgemaakte infectie. Twintig procent van de vrouwen had een eerder doorgemaakte infectie (d.w.z. HPV-16 en/of HPV-18 seropositief). Zeven procent van de vrouwen was geïnfecteerd ten tijde van de vaccinatie (d.w.z. HPV-16 en/of HPV-18 DNA-positief) waarvan slechts 0,5% DNA-positief was voor beide typen.

#### *Immunogeniciteit*

Er is momenteel voor HPV-vaccins geen correlatie bekend tussen minimale antilichaamspiegels en bescherming tegen CIN 2 of 3 of tegen persisterende infectie geassocieerd met HPV-typen uit het vaccin.

De antilichaamrespons op HPV-16 en HPV-18 werd gemeten met behulp van een typespecifieke ELISA-test die een correlatie vertoonde met de pseudovirion neutralisatietest.

De immunogeniciteit geïnduceerd door drie doses Cervarix werd geëvalueerd bij 5.303 vrouwelijke personen in de leeftijd van 10 tot en met 55 jaar.

In klinische studies was één maand na de derde dosis 99,9% van de aanvankelijk seronegatieve personen seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18. Vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) lagen ruim boven de titers die werden waargenomen bij vrouwen die eerder geïnfected waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard (natuurlijke infectie). Zowel oorspronkelijk seropositieve als seronegatieve deelnemers bereikten vergelijkbare titers na vaccinatie.

In studie 001/007, uitgevoerd bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar oud op het tijdstip van vaccinatie, werd de immuunrespons tegen HPV-16 en HPV-18 tot 76 maanden na de eerste dosis geëvalueerd. De vaccingeïnduceerde IgG geometrisch gemiddelde titers (GMT) voor zowel HPV-16 als HPV-18 bereikten de hoogste concentratie op maand zeven en namen daarna af totdat een plateauwaarde bereikt werd, die vanaf maand 18 tot aan het einde van de follow-up (maand 76) constant was. Aan het einde van de follow-up waren de GMT's voor zowel HPV-16 als HPV-18 nog minstens 11 maal hoger dan de titers die werden gevonden bij vrouwen die eerder geïnfected waren maar die de HPV-infectie hadden geklaard. Meer dan 98% van de vrouwen was nog seropositief voor beide antigenen. In studie 008 was de immunogeniciteit na zeven maanden vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen in studie 001.

In een andere klinische studie (014) die werd uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 55 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor HPV-typen 16 en 18 na de derde dosis (op maand zeven). De GMT's waren echter lager bij vrouwen ouder dan 25 jaar. Desalniettemin bleven alle personen seropositief voor beide typen gedurende de follow-up fase (tot ten minste maand 18) en behielden antilichaamspiegels ver boven het niveau van een natuurlijke infectie.

#### Overbrugging van de werkzaamheid van Cervarix van jonge volwassen vrouwen naar adolescenten.

In twee klinische studies die werden uitgevoerd bij meisjes en adolescenten in de leeftijd van 10 tot en met 14 jaar, waren alle deelnemers seropositief voor zowel HPV-type 16 als 18, na de derde dosis (op maand zeven) met GMT's die minstens tweemaal hoger waren in vergelijking met vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar. Op basis van deze immunogeniciteitsgegevens wordt de werkzaamheid van Cervarix bij 10 tot en met 14 jarige meisjes afgeleid.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij acute en herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid, embryo-foetale en postnatale toxiciteit (tot aan het einde van de lactatieperiode).

Serologische gegevens wijzen op een overdracht van antilichamen tegen HPV-16 en HPV-18 via de melk tijdens de lactatieperiode bij ratten. Het is echter niet bekend of de vaccingeïnduceerde antilichamen ook bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride (NaCl)

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

Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstop (butylrubber) met of zonder naalden in verpakkingsgrootten van 1 en 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

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

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING  
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME  
BESTANDDELEN EN HOUDER VAN DE VERGUNNING  
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK  
VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDELEN EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame bestanddelen

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Les Isnes  
Rue Louis Genonceau, 13  
BE-5023 Gembloux  
België

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder moet garanderen dat er een systeem van geneesmiddelenbewaking bestaat zoals omschreven in versie 2 gepresenteerd in Module 1.8.1. van de vergunningaanvraag, en dat dit functioneert alvorens het product op de markt komt en zolang als het gecommercialiseerde product in gebruik blijft.

Risk Management Plan

De vergunninghouder verplicht zich tot het uitvoeren van de onderzoeken en bijkomende activiteiten van geneesmiddelenbewaking zoals beschreven in het Geneesmiddelenbewakingsplan, dat is gepresenteerd in Module 1.8.2. van de vergunningaanvraag en updates hiervan die door de CHMP zijn goedgekeurd.

Volgens de CHMP Guideline on Risk Management Systems voor geneesmiddelen voor humaan gebruik dient het hierziene Geneesmiddelenbewakingsplan gelijk te worden ingediend met de eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Bovendien dient een herzien Geneesmiddelenbewakingsplan te worden ingediend

- Na het ontvangen van nieuwe informatie die gevolgen kan hebben voor de huidige veiligheidsinformatie, het farmacovigilantieplan of voor risicominimalisatie activiteiten
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke (farmacovigilantie of risicominimalisatie) mijlpaal wordt bereikt
- Op verzoek van de EMEA

Officiële partijvrijgifte: overeenkomstig artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC als aangepast zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
MONODOSERING INJECTIEFLACON, VERPAKKING VAN 1, 10, 100**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cervarix suspensie voor injectie  
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 dosering (0,5 ml) bevat:

HPV type 16-L1-eiwit <sup>1,2</sup>	20 microgram
HPV type 18-L1-eiwit <sup>1,2</sup>	20 microgram

<sup>1</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:  
3-*O*-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL)<sup>2</sup> 50 microgram

<sup>2</sup>geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> in totaal

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie  
1 injectieflacon  
1 dosering (0,5 ml)

10 injectieflacons  
10 x 1 dosering (0,5 ml)

100 injectieflacons  
100 x 1 dosering (0,5 ml)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intramusculair gebruik.  
Schudden voor gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Verwijderen in overeenstemming met de lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/419/001 – verpakking van 1  
EU/1/07/419/002 – verpakking van 10  
EU/1/07/419/003 – verpakking van 100

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
MULTIDOSERINGS-INJECTIEFLACON, VERPAKKING VAN 1, 10, 100**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cervarix suspensie voor injectie, multidosering  
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 dosering (0,5 ml) bevat:

HPV type 16-L1-eiwit <sup>1,2</sup>	20 microgram
HPV type 18-L1-eiwit <sup>1,2</sup>	20 microgram

<sup>1</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:  
3-*O*-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL)<sup>2</sup> 50 microgram

<sup>2</sup>geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> in totaal

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie  
1 injectieflacon  
2 doseringen (1 ml)

10 injectieflacons  
10 x 1 dosering (0,5 ml)

100 injectieflacons  
100 x 1 dosering (0,5 ml)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intramusculair gebruik.  
Schudden voor gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

Het vaccin dient, nadat het voor het eerst wordt geopend, onmiddellijk gebruikt te worden of binnen zes uur indien het in een koelkast bewaard is.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Verwijderen in overeenstemming met de lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/01/00/000/000 – verpakking van 1  
EU/0/00/000/000 – verpakking van 10  
EU/0/00/000/000 – verpakking van 100

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
VOORGEVULDE SPIJT MET OF ZONDER NAALD, VERPAKKING VAN 1, 10**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cervarix suspensie voor injectie in voorgevulde spuit  
Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16, 18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

1 dosering (0,5 ml) bevat:

HPV type 16-L1-eiwit <sup>1,2</sup>	20 microgram
HPV type 18-L1-eiwit <sup>1,2</sup>	20 microgram

<sup>1</sup> ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat: 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) <sup>2</sup>	50 microgram
---	--------------

<sup>2</sup> geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligram Al <sup>3+</sup> in totaal
---	--

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit  
1 voorgevulde spuit  
1 dosering (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten  
10 x 1 dosering (0,5 ml)

1 voorgevulde spuit + 1 naald  
1 dosering (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten + 10 naalden  
10 x 1 dosering (0,5 ml)

1 voorgevulde spuit + 2 naalden  
1 dosering (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten + 20 naalden  
10 x 1 dosering (0,5 ml)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Intramusculair gebruik.  
Schudden voor gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Verwijderen in overeenstemming met de lokale voorschriften

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/419/008 – verpakking van 1 zonder naald  
EU/1/07/419/009 – verpakking van 10 zonder naald  
EU/1/07/419/004 – verpakking van 1 met 1 naald  
EU/1/07/419/006 – verpakking van 10 met 10 naalden  
EU/1/07/419/005 – verpakking van 1 met 2 naalden  
EU/1/07/419/007 – verpakking van 10 met 20 naalden

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

#### **14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

#### **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD  
LABEL VOOR DE MONODOSERING INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Cervarix  
Suspensie voor injectie

I.M.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosering (0,5 ml)

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD  
LABEL VOOR DE MULTIDOSERINGS-INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Cervarix  
Suspensie voor injectie

I.M.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 doseringen (1 ml)

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD  
LABEL VOOR DE VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Cervarix  
Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

I.M.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosering (0,5 ml)

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **Cervarix suspensie voor injectie**

Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16/18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

#### **Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u wordt gevaccineerd.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Cervarix gebruikt
3. Hoe wordt Cervarix gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Cervarix
6. Aanvullende informatie

### **1. WAT IS CERVARIX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Cervarix is een vaccin dat zorgt voor de bescherming van vrouwen tegen ziekten veroorzaakt door infectie met humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18.

Deze ziekten kunnen zijn:

- baarmoederhalskanker (kanker van de baarmoederhals (cervix) d.w.z. het onderste gedeelte van de baarmoeder (uterus))
- voorstadia van baarmoederhalskanker (veranderingen in de cellen van de baarmoederhals die kunnen overgaan in kanker)

Cervarix beschermt niet tegen alle typen humaan papillomavirus. HPV-typen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.

Als een vrouw gevaccineerd wordt met Cervarix, dan zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) antistoffen aanmaken tegen HPV-typen 16 en 18. In klinische studies werd aangetoond dat Cervarix HPV-16 en -18 gerelateerde ziekten voorkomt bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar. Cervarix stimuleert eveneens de aanmaak van antistoffen bij vrouwen van 10 tot en met 14 jaar.

Cervarix is niet besmettelijk en het kan geen aan HPV gerelateerde ziekten veroorzaken.

Cervarix wordt niet gebruikt voor de behandeling van aan HPV gerelateerde ziekten die al aanwezig zijn op het tijdstip van vaccinatie.

Cervarix dient te worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CERVARIX GEBRUIKT**

#### **Gebruik Cervarix niet**

als de persoon die het vaccin krijgt toegediend:

- allergisch (overgevoelig) is voor één van de werkzame bestanddelen of voor één van de andere bestanddelen van Cervarix. De werkzame bestanddelen en andere bestanddelen van Cervarix

worden aan het einde van deze bijsluiter vermeld (zie rubriek 6). Als symptomen van allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van de tong of het gezicht optreden.

- een ernstige infectie heeft met hoge koorts. Het kan nodig zijn de vaccinatie uit te stellen tot na het herstel. Een lichte infectie zoals een verkoudheid is geen probleem, maar raadpleeg toch eerst de arts.

### **Wees extra voorzichtig met Cervarix**

U dient de arts in te lichten als de persoon die het vaccin krijgt toegediend:

- een bloedingsstoornis heeft of snel blauwe plekken oploopt
- een ziekte heeft die haar weerstand tegen infecties vermindert zoals een HIV-infectie

Zoals bij alle vaccins biedt Cervarix mogelijk geen volledige bescherming aan alle gevaccineerde personen.

Cervarix biedt geen bescherming tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 of 18 als de personen op het moment van vaccineren al besmet zijn met humaan papillomavirus type 16 of 18.

Hoewel vaccinatie u bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker, is het geen vervanging voor routinematige screening van de baarmoederhals. U dient het advies van uw arts verder op te volgen voor wat betreft het uitstrijkje van de baarmoederhals (paptest) (test om veranderingen in de baarmoederhalscellen, veroorzaakt door een HPV-infectie, op te sporen) en preventieve en beschermende maatregelen.

Omdat Cervarix niet tegen alle typen humaan papillomavirus beschermt, dient het gebruik van geschikte voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare ziekten te worden voortgezet.

Cervarix biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

De beschermingsduur na vaccinatie is nog onbekend. In klinische studies is langdurige bescherming gezien gedurende een periode van minstens 6,4 jaar na toediening van de eerste dosis bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 25 jaar. De noodzaak voor boosterdosering(en) werd niet onderzocht.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Het kan gebeuren dat Cervarix niet de optimale uitwerking heeft wanneer het wordt gebruikt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Orale anticonceptiemiddelen (de pil) geven geen verlaging van de bescherming door Cervarix in klinisch onderzoek.

Vertel uw arts als de persoon die het vaccin krijgt toegediend andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of als de persoon onlangs met een ander vaccin werd gevaccineerd.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap. Als zich een zwangerschap voordoet tijdens het verloop van de vaccinatie dient u uw arts te raadplegen. Het wordt aangeraden om de vaccinatie uit te stellen tot na de zwangerschap.

Vraag uw arts om advies over borstvoeding vóór toediening van Cervarix.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Cervarix uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### 3. HOE WORDT CERVARIX GEBRUIKT

Uw arts of een verpleegkundige dient Cervarix toe met een injectie in een spier van de bovenarm.

Cervarix is bedoeld voor vrouwen vanaf de leeftijd van 10 jaar. Uw arts of een verpleegkundige zal in totaal drie doses van het vaccin toedienen volgens onderstaand schema:

Eerste injectie: op een gekozen datum

Tweede injectie: 1 maand na de eerste injectie

Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Indien nodig laat het vaccinatieschema flexibiliteit toe. Vraag uw arts om meer informatie.

Indien Cervarix wordt toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Cervarix (en niet een ander vaccin tegen HPV) ook wordt gebruikt om het volledige vaccinatieschema, bestaande uit 3 doses, af te ronden.

Het vaccin mag nooit in een ader worden toegediend.

#### **Wanneer u een vervolgbezoek voor Cervarix vergeet:**

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige met betrekking tot vervolgbezoeken op te volgen. Indien u het bezoek aan de dokter op de vastgestelde tijd bent vergeten, vraag uw arts om advies.

Als u de complete vaccinatierreeks van drie injecties niet afmaakt, kan het gebeuren dat u niet de optimale afweerreactie en bescherming krijgt van de vaccinatie.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Cervarix bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische studies met Cervarix zijn de volgende:

- ◆ Zeer vaak (bijwerkingen die bij meer dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen):
  - pijn of ongemak op de plaats van de injectie
  - roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
  - hoofdpijn
  - spierpijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren (die niet komt door lichaamsbeweging)
  - moeheid
- ◆ Vaak (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 100 vaccins):
  - maagdarmklachten waaronder misselijkheid, braken, diarree en buikpijn
  - jeuk, rode huiduitslag, galbulten (urticaria)
  - gewrichtspijn
  - koorts ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- ◆ Soms (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 100 voorkomen, maar bij meer dan 1 op 1.000 vaccins):
  - infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of luchtpijp)
  - duizeligheid
  - andere reacties op de plaats van injectie zoals een harde knobbel, tinteling of doof gevoel

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U CERVARIX

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Cervarix niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Cervarix

- De werkzame bestanddelen zijn:

Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram
Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram

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

<sup>2</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

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

<sup>3</sup>geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>)<sup>3</sup> 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> in totaal

<sup>4</sup>L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's) door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen, afkomstig van het insect *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

- De andere bestanddelen zijn natriumchloride (NaCl), natriumdihydrogenfosfaatdihydraat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) en water voor injecties.

### Hoe ziet Cervarix er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Suspensie voor injectie.

Cervarix is een ondoorzichtige, witte suspensie.

Cervarix is verkrijgbaar in injectieflacons voor één dosering (0,5 ml) in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

Sími: +354-530 3700

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
receptia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bij bewaring van de injectieflacon kan een fijne witte neerslag ontstaan met een kleurloos supernatans. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de injectieflacon, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **Cervarix suspensie voor injectie, multidosering**

Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16/18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

#### **Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u wordt gevaccineerd.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Cervarix gebruikt
3. Hoe wordt Cervarix gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Cervarix
6. Aanvullende informatie

### **1. WAT IS CERVARIX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Cervarix is een vaccin dat zorgt voor de bescherming van vrouwen tegen ziekten veroorzaakt door infectie met humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18.

Deze ziekten kunnen zijn:

- baarmoederhalskanker (kanker van de baarmoederhals (cervix) d.w.z. het onderste gedeelte van de baarmoeder (uterus))
- voorstadia van baarmoederhalskanker (veranderingen in de cellen van de baarmoederhals die kunnen overgaan in kanker)

Cervarix beschermt niet tegen alle typen humaan papillomavirus. HPV-typen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.

Als een vrouw gevaccineerd wordt met Cervarix, dan zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) antistoffen aanmaken tegen HPV-typen 16 en 18. In klinische studies werd aangetoond dat Cervarix HPV-16 en -18 gerelateerde ziekten voorkomt bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar. Cervarix stimuleert eveneens de aanmaak van antistoffen bij vrouwen van 10 tot en met 14 jaar.

Cervarix is niet besmettelijk en het kan geen aan HPV gerelateerde ziekten veroorzaken.

Cervarix wordt niet gebruikt voor de behandeling van aan HPV gerelateerde ziekten die al aanwezig zijn op het tijdstip van vaccinatie.

Cervarix dient te worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CERVARIX GEBRUIKT**

#### **Gebruik Cervarix niet**

als de persoon die het vaccin krijgt toegediend:

- allergisch (overgevoelig) is voor één van de werkzame bestanddelen of voor één van de andere bestanddelen van Cervarix. De werkzame bestanddelen en andere bestanddelen van Cervarix

worden aan het einde van deze bijsluiter vermeld (zie rubriek 6). Als symptomen van allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van de tong of het gezicht optreden.

- een ernstige infectie heeft met hoge koorts. Het kan nodig zijn de vaccinatie uit te stellen tot na het herstel. Een lichte infectie zoals een verkoudheid is geen probleem, maar raadpleeg toch eerst de arts.

### **Wees extra voorzichtig met Cervarix**

U dient de arts in te lichten als de persoon die het vaccin krijgt toegediend:

- een bloedingsstoornis heeft of snel blauwe plekken oploopt
- een ziekte heeft die haar weerstand tegen infecties vermindert zoals een HIV-infectie

Zoals bij alle vaccins biedt Cervarix mogelijk geen volledige bescherming aan alle gevaccineerde personen.

Cervarix biedt geen bescherming tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 of 18 als de personen op het moment van vaccineren al besmet zijn met humaan papillomavirus type 16 of 18.

Hoewel vaccinatie u bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker, is het geen vervanging voor routinematige screening van de baarmoederhals. U dient het advies van uw arts verder op te volgen voor wat betreft het uitstrijkje van de baarmoederhals (paptest) (test om veranderingen in de baarmoederhalscellen, veroorzaakt door een HPV-infectie, op te sporen) en preventieve en beschermende maatregelen.

Omdat Cervarix niet tegen alle typen humaan papillomavirus beschermt, dient het gebruik van geschikte voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare ziekten te worden voortgezet.

Cervarix biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

De beschermingsduur na vaccinatie is nog onbekend. In klinische studies is langdurige bescherming gezien gedurende een periode van minstens 6,4 jaar na toediening van de eerste dosis bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 25 jaar. De noodzaak voor boosterdosering(en) werd niet onderzocht.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Het kan gebeuren dat Cervarix niet de optimale uitwerking heeft wanneer het wordt gebruikt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Orale anticonceptiemiddelen (de pil) geven geen verlaging van de bescherming door Cervarix in klinisch onderzoek.

Vertel uw arts als de persoon die het vaccin krijgt toegediend andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of als de persoon onlangs met een ander vaccin werd gevaccineerd.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap. Als zich een zwangerschap voordoet tijdens het verloop van de vaccinatie dient u uw arts te raadplegen. Het wordt aangeraden om de vaccinatie uit te stellen tot na de zwangerschap.

Vraag uw arts om advies over borstvoeding vóór toediening van Cervarix.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Cervarix uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### 3. HOE WORDT CERVARIX GEBRUIKT

Uw arts of een verpleegkundige dient Cervarix toe met een injectie in een spier van de bovenarm.

Cervarix is bedoeld voor vrouwen vanaf de leeftijd van 10 jaar. Uw arts of een verpleegkundige zal in totaal drie doses van het vaccin toedienen volgens onderstaand schema:

Eerste injectie: op een gekozen datum

Tweede injectie: 1 maand na de eerste injectie

Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Indien nodig laat het vaccinatieschema flexibiliteit toe. Vraag uw arts om meer informatie.

Indien Cervarix wordt toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Cervarix (en niet een ander vaccin tegen HPV) ook wordt gebruikt om het volledige vaccinatieschema, bestaande uit 3 doses, af te ronden.

Het vaccin mag nooit in een ader worden toegediend.

#### **Wanneer u een vervolgbezoek voor Cervarix vergeet:**

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige met betrekking tot vervolgbezoeken op te volgen. Indien u het bezoek aan de dokter op de vastgestelde tijd bent vergeten, vraag uw arts om advies.

Als u de complete vaccinatierreeks van drie injecties niet afmaakt, kan het gebeuren dat u niet de optimale afweerreactie en bescherming krijgt van de vaccinatie.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Cervarix bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische studies met Cervarix zijn de volgende:

- ◆ Zeer vaak (bijwerkingen die bij meer dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen):
  - pijn of ongemak op de plaats van de injectie
  - roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
  - hoofdpijn
  - spierpijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren (die niet komt door lichaamsbeweging)
  - moeheid
- ◆ Vaak (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 100 vaccins):
  - maagdarmklachten waaronder misselijkheid, braken, diarree en buikpijn
  - jeuk, rode huiduitslag, galbulten (urticaria)
  - gewrichtspijn
  - koorts ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- ◆ Soms (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 100 voorkomen, maar bij meer dan 1 op 1.000 vaccins):
  - infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of luchtpijp)
  - duizeligheid
  - andere reacties op de plaats van injectie zoals een harde knobbel, tinteling of doof gevoel

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U CERVARIX

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Cervarix niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Er wordt aanbevolen om het vaccin nadat het voor het eerst wordt geopend, onmiddellijk te gebruiken. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, dient het te worden bewaard in een koelkast (2°C – 8°C). Indien het niet binnen zes uur is gebruikt, dient het weggegooid te worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Cervarix

- De werkzame bestanddelen zijn:

Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram
Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram

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

<sup>2</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

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

<sup>3</sup>geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>)<sup>3</sup> 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> in totaal

<sup>4</sup>L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's) door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen, afkomstig van het insect *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

- De andere bestanddelen zijn natriumchloride (NaCl), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) en water voor injecties.

### Hoe ziet Cervarix er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Suspensie voor injectie.

Cervarix is een ondoorzichtige, witte suspensie.

Cervarix is verkrijgbaar in injectieflacons voor twee doseringen (1 ml) in verpakkingsgrootten van 1, 10 en 100.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел. + 359 2 953 10 34

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

### **Eesti**

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

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

### **France**

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

### **România**

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

### **Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

GEDetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bij bewaring van de injectieflacon kan een fijne witte neerslag ontstaan met een kleurloos supernatans. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de injectieflacon, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Indien u een multidoserings-injectieflacon gebruikt, dient elke 0,5 ml dosering te worden opgetrokken via een steriele naald en spuit; er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om te voorkomen dat de inhoud gecontamineerd raakt.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **Cervarix suspensie voor injectie in voorgevulde spuit**

Humaan papillomavirusvaccin [Typen 16/18] (Recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)

#### **Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u wordt gevaccineerd.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Cervarix en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Cervarix gebruikt
3. Hoe wordt Cervarix gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Cervarix
6. Aanvullende informatie

### **1. WAT IS CERVARIX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Cervarix is een vaccin dat zorgt voor de bescherming van vrouwen tegen ziekten veroorzaakt door infectie met humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18.

Deze ziekten kunnen zijn:

- baarmoederhalskanker (kanker van de baarmoederhals (cervix) d.w.z. het onderste gedeelte van de baarmoeder (uterus)),
- voorstadia van baarmoederhalskanker (veranderingen in de cellen van de baarmoederhals die kunnen overgaan in kanker).

Cervarix beschermt niet tegen alle typen humaan papillomavirus. HPV-typen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.

Als een vrouw gevaccineerd wordt met Cervarix, dan zal het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) antistoffen aanmaken tegen HPV-typen 16 en 18. In klinische studies werd aangetoond dat Cervarix HPV-16 en -18 gerelateerde ziekten voorkomt bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 25 jaar. Cervarix stimuleert eveneens de aanmaak van antistoffen bij vrouwen van 10 tot en met 14 jaar.

Cervarix is niet besmettelijk en het kan geen aan HPV gerelateerde ziekten veroorzaken.

Cervarix wordt niet gebruikt voor de behandeling van aan HPV gerelateerde ziekten die al aanwezig zijn op het tijdstip van vaccinatie.

Cervarix dient te worden gebruikt volgens officiële aanbevelingen.

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CERVARIX GEBRUIKT**

#### **Gebruik Cervarix niet**

als de persoon die het vaccin krijgt toegediend:

- allergisch (overgevoelig) is voor één van de werkzame bestanddelen of voor één van de andere bestanddelen van Cervarix. De werkzame bestanddelen en andere bestanddelen van Cervarix

worden aan het einde van deze bijsluiter vermeld (zie rubriek 6). Als symptomen van allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van de tong of het gezicht optreden.

- een ernstige infectie heeft met hoge koorts. Het kan nodig zijn de vaccinatie uit te stellen tot na het herstel. Een lichte infectie zoals een verkoudheid is geen probleem, maar raadpleeg toch eerst de arts.

### **Wees extra voorzichtig met Cervarix**

U dient de arts in te lichten als de persoon die het vaccin krijgt toegediend:

- een bloedingsstoornis heeft of snel blauwe plekken oploopt.
- een ziekte heeft die haar weerstand tegen infecties vermindert zoals een HIV-infectie.

Zoals bij alle vaccins biedt Cervarix mogelijk geen volledige bescherming aan alle gevaccineerde personen.

Cervarix biedt geen bescherming tegen ziekten veroorzaakt door HPV-typen 16 of 18 als de personen op het moment van vaccineren al besmet zijn met humaan papillomavirus type 16 of 18.

Hoewel vaccinatie u bescherming biedt tegen baarmoederhalskanker, is het geen vervanging voor routinematige screening van de baarmoederhals. U dient het advies van uw arts verder op te volgen voor wat betreft het uitstrijkje van de baarmoederhals (paptest) (test om veranderingen in de baarmoederhalscellen, veroorzaakt door een HPV-infectie, op te sporen) en preventieve en beschermende maatregelen.

Omdat Cervarix niet tegen alle typen humaan papillomavirus beschermt, dient het gebruik van geschikte voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan HPV en seksueel overdraagbare ziekten te worden voortgezet.

Cervarix biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

De beschermingsduur na vaccinatie is nog onbekend. In klinische studies is langdurige bescherming gezien gedurende een periode van minstens 6,4 jaar na toediening van de eerste dosis bij vrouwen in de leeftijd van 15 tot en met 25 jaar. De noodzaak voor boosterdosering(en) werd niet onderzocht.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Het kan gebeuren dat Cervarix niet de optimale uitwerking heeft wanneer het wordt gebruikt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

Orale anticonceptiemiddelen (de pil) geven geen verlaging van de bescherming door Cervarix in klinisch onderzoek.

Vertel uw arts als de persoon die het vaccin krijgt toegediend andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of als de persoon onlangs met een ander vaccin werd gevaccineerd.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Cervarix tijdens de zwangerschap. Als zich een zwangerschap voordoet tijdens het verloop van de vaccinatie dient u uw arts te raadplegen. Het wordt aangeraden om de vaccinatie uit te stellen tot na de zwangerschap.

Vraag uw arts om advies over borstvoeding vóór toediening van Cervarix.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Cervarix uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### 3. HOE WORDT CERVARIX GEBRUIKT

Uw arts of een verpleegkundige dient Cervarix toe met een injectie in een spier van de bovenarm.

Cervarix is bedoeld voor vrouwen vanaf de leeftijd van 10 jaar. Uw arts of een verpleegkundige zal in totaal drie doses van het vaccin toedienen volgens onderstaand schema:

Eerste injectie: op een gekozen datum

Tweede injectie: 1 maand na de eerste injectie

Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Indien nodig laat het vaccinatieschema flexibiliteit toe. Vraag uw arts om meer informatie.

Indien Cervarix wordt toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Cervarix (en niet een ander vaccin tegen HPV) ook wordt gebruikt om het volledige vaccinatieschema bestaande uit 3 doses, af te ronden.

Het vaccin mag nooit in een ader worden toegediend.

#### **Wanneer u een vervolfbezoek voor Cervarix vergeet:**

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige met betrekking tot vervolfbezoeken op te volgen. Indien u het bezoek aan de dokter op de vastgestelde tijd bent vergeten, vraag uw arts om advies.

Als u de complete vaccinatierreeks van drie injecties niet afmaakt, kan het gebeuren dat u niet de optimale afweerreactie en bescherming krijgt van de vaccinatie.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Cervarix bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen die voorkwamen tijdens de klinische studies met Cervarix zijn de volgende:

- ◆ Zeer vaak (bijwerkingen die bij meer dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen):
  - pijn of ongemak op de plaats van de injectie
  - roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
  - hoofdpijn
  - spierpijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren (die niet komt door lichaamsbeweging)
  - moeheid
- ◆ Vaak (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 10 doses vaccin voorkomen, maar bij meer dan 1 op 100 vaccins):
  - maagdarmlaatsen waaronder misselijkheid, braken, diarree en buikpijn
  - jeuk, rode huiduitslag, galbulten (urticaria)
  - gewrichtspijn
  - koorts ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- ◆ Soms (bijwerkingen die bij minder dan 1 op 100 voorkomen, maar bij meer dan 1 op 1.000 vaccins):
  - infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of luchtpijp)
  - duizeligheid
  - andere reacties op de plaats van injectie zoals een harde knobbel, tinteling of doof gevoel

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U CERVARIX

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Cervarix niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Cervarix

- De werkzame bestanddelen zijn:

Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram
Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18-L1-eiwit <sup>2,3,4</sup>	20 microgram

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

<sup>2</sup>ondersteund door AS04 adjuvanssysteem. Dit bevat:

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

<sup>3</sup>geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>)<sup>3</sup> 0,5 milligram Al<sup>3+</sup> in totaal

<sup>4</sup>L1-eiwit in de vorm van niet-besmettelijke virusachtige deeltjes (VLP's) door recombinante DNA-technologie geproduceerd met gebruik van een Baculovirus expressiesysteem waarbij Hi-5 Rix4446 cellen, afkomstig van het insect *Trichoplusia ni* gebruikt worden.

- De andere bestanddelen zijn natriumchloride (NaCl), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) en water voor injecties.

### Hoe ziet Cervarix er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit.

Cervarix is een ondoorzichtige, witte suspensie.

Cervarix is verkrijgbaar in voorgevulde spuiten met of zonder naalden in verpakkingsgrootten van 1 en 10.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

Sími: +354-530 3700

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
receptia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bij bewaring van de spuit kan een fijne witte neerslag ontstaan met een kleurloos supernatans. Dit is geen teken van bederf.

Vóór toediening dient de inhoud van de spuit, zowel voor als na het schudden, visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk.  
Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin dient vóór gebruik goed te worden geschud.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.