

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest  
Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f'kunjett  
Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f'kontenitur b'hafna doži

Vaċċin tal-Papillomavirus Uman [Tipi 16, 18] (Rikombinanti, imsahhaħ, adsorbit)

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Doża wahda (0.5 ml) ikun fiha:

|                                                                 |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 16 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 18 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |

<sup>1</sup>Papillomavirus Uman = HPV

<sup>2</sup>imsahhaħ b'AS04 li fiha:

|                                                          |                |
|----------------------------------------------------------|----------------|
| 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>3</sup> | 50 mikrogrammi |
|----------------------------------------------------------|----------------|

|                                                                                |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <sup>3</sup> adsorbit fuq aluminium hydroxide, idratat, (Al(OH) <sub>3</sub> ) | total ta' 0.5 milligrammi Al <sup>3+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

<sup>4</sup>Proteina L1 f'ghamla ta' partiċelli mhux infettivi qishom virus (VLP's) prodotta bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti ta' DNA bl-użu ta' sistema ta' espressjoni Baculovirus li tuża ċelluli Hi-5 Rix4446 derivati minn *Trichoplusia ni*.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni.  
Suspensjoni bajda mdardra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Cervarix huwa vaċċin li għandu jintuża minn 9 snin 'l fuq għall-prevenzjoni ta' leżjonijiet ano-ġenitali (tal-ghonq tal-utru, tal-vulva, tal-vaġina u anali) fi stadju ta' qabel il-kanċer u għall-kankrijiet fl-ghonq ta' l-utru u anali li l-kawża tiegħu hija relatata ma' ċerti tipi onkoġeniċi tal-Papillomavirus Uman (HPV). Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1 għal tagħrif importanti dwar dejta li ssostni din l-indikazzjoni.

Cervarix għandu jintuża skond ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali disponibbli.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

L-iskeda tat-tilqim tiddependi fuq l-età tal-persuna.

| Età fil-hin tal-ewwel injezzjoni | Tilqimu l-skeda |
|----------------------------------|-----------------|
|----------------------------------|-----------------|

|                           |                                                                                                |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 sa u inkluż 14-il sena* | Żewġ doži kull waħda ta' 0.5 ml. It-tieni doża mogħtija bejn 5 u 13-il xahar wara l-ewwel doża |
| Minn 15-il sena 'l fuq    | Tliet doži kull waħda ta' 0.5 ml ma' 0, 1, 6 xhur**                                            |

\*Jekk it-tieni doża tal-vaċċin tingħata qabel il-5 xahar wara l-ewwel doża, tielet doża dejjem għandha tingħata.

\*\*Jekk tkun meħtieġa flessibilità fl-iskeda tat-tilqim, it-tieni doża tista' tingħata bejn xahar u xahrejn u nofs wara l-ewwel doża u t-tielet doża bejn 5 xhur u 12-il xahar wara l-ewwel doża.

Il-htieġa ta' doża booster ma gietx stabbilita (ara s-sezzjoni 5.1).

Hu rakkomandat li suġġetti li jirċievu l-ewwel doża ta' Cervarix jispiċċaw il-kors ta' tilqim b'Cervarix (ara sezzjoni 4.4).

*Popolazzjoni pedjatrika (tfal < l-età ta' 9 snin)*

Cervarix m'huwiex rakkomandat għall-użu fi tfal taħt id-9 snin minhabba l-informazzjoni limitata fuq is-sigurtà u l-immunogeniċità f'din l-età.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Cervarix qiegħed għal injezzjoni fil-muskoli fir-reġjun tad-deltoidi (ara wkoll is-sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Cervarix m'għandu qatt jingħata fil-vini jew fil-ġilda. M'hemm l-ebda dejta dwar l-ġhoti ta' Cervarix taħt il-ġilda.

Jekk Cervarix għandu jingħata fl-istess hin ma' vaċċin injezzjoni ieħor, il-vaċċini dejjem għandhom jingħataw minn siti ta' injezzjoni differenti (ara sezzjoni 4.5).

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Bħal fil-każ ta' kull vaċċin għall-injezzjoni, kura medika u sorveljanza kif suppost għandhom dejjem ikunu disponibbli fil-każ ta' xi reazzjoni anafilattika rari wara li jingħata l-vaċċin.

Wara jew anke qabel xi tilqim jista' jkun hemm sinkope (ħass ħażin), speċjalment fl-adoloxxenti bħala rispons psikoġeniku għal-labra ta' l-injezzjoni. Dan jista' jiġri flimkien ma' ħafna sinjali newroloġiċi oħra bħal disturbi transitorji fil-vista, paresteżija u ċaqliq toniku-kloniku tar-riglejn waqt l-irkupru. Huwa importanti li jkun hemm proċeduri biex jiġu evitati incidenti waqt ħass ħażin.

L-ġhoti ta' Cervarix għandu jiġi pospost f'persuni li jkunu qed ibatu minn xi mard akut b'deni qawwi. Madankollu, meta jkun hemm xi infezzjoni żgħira, bħal xi riħ, dan m'għandux ikun kontra-indikazzjoni għat-tilqima.

Il-vaċċin m'għandu qatt jingħata fil-vini jew fil-ġilda. M'hemm l-ebda dejta dwar l-ġhoti ta' Cervarix taħt il-ġilda.

Bħall-vaċċini l-oħra kollha li jingħataw għal-muskoli, Cervarix għandu jingħata b'attenzjoni lil

individwi bi tromboċitopenija jew b'xi problema ta' koagulazzjoni għax jista' jkun hemm hruġ ta' demm wara li jingħata ġol-muskoli f'suġġetti bħal dawn.

Bħal fil-każ ta' kull vaċċin, rispons ta' immunità protettiva jista' ma jirriżultax f'kull min jingħata l-vaċċin.

Cervarix jipproteġi biss kontra l-mard li huwa kkawżat minn HPV ta' tipi 16 u 18 u sa ċertu punt kontra mard ikkawżat minn ċerti tipi ta' HPV onkoġeniċi oħra relatati magħhom (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għandhom jitkomplew jintużaw prekawzjonijiet xierqa kontra mard li jixtered sesswalment.

Il-vaċċin qiegħed għal użu profilattiku biss u m'għandu l-ebda effett fuq infezzjonijiet attivi ta' HPV jew mard kliniku stabbilit. Il-vaċċin ma ntweriex li għandu effett terapewtiku. Għalhekk il-vaċċin m'huwiex indikat għall-kura tal-kanċer tal-għonq ta' l-utru jew neoplażja ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-għonq tal-utru (CIN). Ukoll m'huwiex intenzjonat li jwaqqaf il-progressjoni ta' leżjonijiet stabbiliti oħra relatati ma' HPV jew infezzjonijiet eżistenti b'tipi ta' HPV li huma fil-vaċċin jew mhumix (ara sezzjoni 5.1 “Effikaċja kontra HPV-16/18 f'nisa b'evidenza ta' infezzjoni ta' HPV-16 jew HPV-18 meta ddahhlu fl-istudju.”).

It-tilqim m'huwiex sostitut għal eżami ta' rutina tal-għonq tal-utru. Minhabba li l-ebda tilqima ma hija effettiva 100% u Cervarix ma jipprovdi protezzjoni kontra kull tip ta' HPV, jew kontra infezzjonijiet b'HPV li jeżistu diġà l-eżami ta' rutina tal-għonq tal-utru jibqa' importanti b'mod kritiku u għandu jsegwi r-rakkomandazzjonijiet lokali.

It-tul tal-prevenzjoni ma ġiex stabbilit kompletament. Għadu ma ġiex stabbilit iż-żmien adatt u l-bżonn ta' doża(i) booster.

Flief għal individwi infettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) mingħajr ebda sintomu li għalihom hemm id-dejta disponibbli dwar l-immunoġeniċità (ara sezzjoni 5.1), ma jeżistix tagħrif dwar l-użu ta' Cervarix f'suġġetti b'indeboliment tar-rispons immunitarju bħal pazjenti fuq kura immunosoppressiva. Bħal b'vaċċini oħra, jista' ma jkunx hemm rispons immunitarju tajjeb biżżejjed f'dawn l-individwi.

Dan il-vaċċin fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment ‘hieles mis-sodium’.

Ma hemmx informazzjoni fuq is-sigurtà, l-immunoġeniċità jew l-effikaċja biex issostni is-sostituzzjoni ta' Cervarix b'vaċċini oħra ta' HPV.

#### Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Fl-istudji kliniċi kollha kienu esklużi individwi li kienu ingħataw *immunoglobulins* jew prodotti magħmula mid-demm fit-3 xhur ta' qabel l-ewwel vaċċin.

#### Użu ma' vaċċini oħra

Cervarix jista' jingħata flimkien ma' vaċċin booster li fih tahlita ta' difterite (d), tetnu (T) u sogħla konvulsiva [aċċellari] (pa) flimkien ma' jew mingħajr poljomelite inattivat (IPV), (vaċċini dTpa, dTpa-IPV), mingħajr ma jkun hemm indhil klinikament rilevanti mar-rispons ta' l-antikorp għal xi komponent ta' xi wiehied miż-żewġ vaċċini. Meta Cervarix ingħata xahar wara dTpa-IPV kien hemm tendenza għal livell imnaqqas ta' GMTs ta' anti-HPV-16 u anti-HPV-18 meta mqabbel mat-tehd ta' Cervarix waħdu. Mhux magħruf kemm din l-osservazzjoni hija klinikament rilevanti.

Cervarix jista' wkoll jinghata flimkien ma' vaċċin konjugat tat-tossojde tat-tetnu tas-serogruppi meningokokkali A, C, W-135, Y (MenACWY-TT); vaċċin li fih tahlita tal-epatite A (inattivat) u l-epatite B (rDNA) (Twinrix) jew ma' vaċċin tal-epatite B (rDNA) (Engerix B).

It-tehid ta' Cervarix fl-istess hin ma' Twinrix ma' wera l-ebda indhil klinikament rilevanti mar-rispons tal-antikorp għal-antigeni tal-HPV u l-epatite A. Il-medja geometrika tal-koncentrazzjonijiet tal-antikorpi anti-HBs kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti meta l-vaċċini ngħataw flimkien, imma mhux magħruf kemm din l-osservazzjoni hija klinikament rilevanti peress li r-rati ta' seroprotezzjoni ma' gewx affettwati. Il-proporzjon ta' individwi li laħqu anti-HBs  $\geq 10\text{mIU/ml}$  kien 98.3% għal vaċċinazzjoni fl-istess hin u 100% għal Twinrix mogħti waħdu. Riżultati jixxiebhu kienu osservati meta Cervarix ingħata flimkien ma' Engerix B b'97.9% tal-individwi jilħqu anti-HBs  $\geq 10\text{mIU/ml}$  meta mqabbel ma' 100% għal Engerix B mogħti waħdu.

Jekk Cervarix ikun ser jinghata fl-istess hin ma' vaċċin iehor li jinghata b'injezzjoni, il-vaċċini għandhom dejjem jinghataw f'sit ta' injezzjoni differenti.

#### Użu ma' kontraċettivi ormonali

Fi studji kliniċi, madwar 60% ta' nisa li jkunu ħadu Cervarix użaw kontraċettivi ta' l-ormoni. M'hemmx evidenza li l-użu ta' kontraċettivi ta' l-ormoni għandu xi impatt fuq l-effikaċja ta' Cervarix.

#### Użu ma' ma' mediċini immunosoppressivi sistemici

Ara sezzjoni 4.4.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Għadhom ma sarux studji speċifiċi fuq nisa fit-tqala. Dejta fuq nisa tqal miġbura bħala parti mir-reġistri tat-tqala, minn studji epidemijoloġiċi u minn espożizzjoni involontarja waqt provi kliniċi mhijiex biżżejjed biex tinstilet konklużjoni dwar jekk tilqima b'Cervarix taffettwax ir-riskju ta' eżiti avversi fit-tqala inkluż abort spontanju.

Madankollu, matul il-programm ta' żvilupp kliniku, kienu irrapurtati total ta' 10,476 tqala fosthom 5,387 fnisa li kienu ingħataw Cervarix. Kollox ma kollox, il-popolazzjoni ta' suġġetti tqal li esperjenzaw riżultati speċifiċi (eż., trabi normali, trabi mhux normali li jinkludu anomaliji kongenitali, twelid qabel iż-żmien u abort spontanju) kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura.

Studji fl-annimali ma jindikawx xi effetti ħżiena diretti jew indiretti f'dawk li huma fertilita', tqala, żvilupp ta' l-embriju/fetu, proċess tat-twelid jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li l-użu ta' Cervarix jiġi evitat waqt it-tqala. Nisa li huma tqal jew li qed jippruvaw joħorgu tqal, huma avżati biex jipposponu jew jinterrompu l-vaċċinazzjoni sa wara li tintemm it-tqala.

#### Treddigh

Għadu ma ġiex evalwat fi studji kliniċi l-effett fuq trabi li jerdghu meta l-ommjiet jingħataw Cervarix.

Waqt li mara tkun qed tredda' Cervarix għandu jintuża biss meta l-vantaġġi mistennija jkunu akbar mir-riskji involuti.

#### Fertilità

Mhux disponibbli dejta dwar il-fertilità

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, xi effetti msemmija taht is-sezzjoni 4.8 “Effetti mhux mixtieqa” jistghu jaffettwaw b’mod temporanju l-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi, li irreġistraw bniet u nisa minn 10 snin sa 72 sena (li minnhom 79.2% kellhom bejn l-10 u l-25 fiż-żmien tar-reġistrazzjoni), Cervarix ingħata lil 16,142 mara filwaqt li 13,811 ingħataw kontroll. Dawn in-nisa ġew segwiti għal eventi avversi serji matul il-perjodu kollu ta’ studju. F-sub-grupp sekondarju ta’ suġġetti definit minn qabel (Cervarix = 8,130 kontra kontroll = 5,786) eventi avversi ġew segwiti għal 30 ġurnata wara kull tilqima. F’żewġ studji kliniċi li rreġistraw irġiel minn 10 snin sa 18-il sena, 2,617-il raġel irċewew Cervarix u ġew segwiti b’sorveljanza tas-sigurtà attiva.

L-aktar reazzjoni avversa komuni osservata wara li ngħata l-vaċċin kienet ta’ uġiġh fis-sit fejn tingħata l-injezzjoni li sehh wara 78% tad-dożi kollha. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn ir-reazzjonijiet kienu ta’ qawwa ħafifa sa moderata u mhux fit-tul.

##### Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi kkunsidrati li huma possibilmment relatati mal-vaċċinazzjoni ġew kategorizzati skond il-frekwenza.

Il-frekwenzi huma rappurtati bħala:

Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )

Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ )

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                      | Frekwenza       | Reazzjonijiet avversi                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Provi kliniċi</b>                                   |                 |                                                                                                                            |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                     | Mhux komuni     | Infezzjoni fin-naħa ta’ fuq tal-apparat tan-nifs                                                                           |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Komuni ħafna    | Uġiġh ta’ ras                                                                                                              |
|                                                        | Mhux komuni     | Sturdamenti                                                                                                                |
| Disturbi gastro-intestinali                            | Komuni          | Sintomi gastro-intestinali inklużi dardir, remettar, dijareja u wġiġh addominali                                           |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taht il-ġilda     | Komuni          | Ħakk/prurite, raxx, urtikarja                                                                                              |
| Disturbi muskulo-skeltriċi u tat-tessuti konnettivi    | Komuni ħafna    | Majalgja                                                                                                                   |
|                                                        | Komuni          | Artralġja                                                                                                                  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni ħafna    | Reazzjonijiet fis-sit tat-tilqima, inkluż uġiġh, ħmura u nefħa, gheja                                                      |
|                                                        | Komuni          | Deni ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )                                                                                         |
|                                                        | Mhux komuni     | Reazzjonijiet oħra fis-sit tat-tilqima bħal ebusija, paraestesija lokali                                                   |
| <b>Esperjenza ta’ wara t-tqeghid fis-suq</b>           |                 |                                                                                                                            |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika             | Mhux magħrufa*  | Limfadenopatija                                                                                                            |
| Disturbi fis-sistema immuni                            | Mhux magħrufa * | Reazzjonijiet allergiċi (inklużi reazzjonijiet anafilattiċi u dawk li jixbħu r-reazzjonijiet anafilattiċi), anġjoedema     |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Mhux magħrufa * | Sinkope jew rispons <i>vasovagal</i> għall-injezzjoni, xi kultant flimkien ma’ moviment toniku-kloniku (ara sezzjoni 4.4). |

\*Minhabba li dawn l-avvenimenti kienu rrapportati b'mod spontanju, mhuwiex possibbli li jkun hemm stima dwar il-frekwenza tagħhom b'mod affidabbli.

Fil-provi kliniċi ġie osservat profil ta' sigurtà simili f'suġġetti b'infezzjoni ta' HPV kurrenti jew passata meta mqabbla ma suġġetti negattivi għal HPV DNA onkoġeniku jew seronegattivi għal *antibodies* għal HPV-16 u HPV-18.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma ġie rappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Vaccini, Vaċċini għal Papillomavirus, kodiċi ATC: J07BM02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cervarix hu vaċċin awżiljat, rikombinanti mhux infettiv magħmul mill-partiċelli qishom virus (VLPs) ippurifikati ħafna tal-proteina maġġuri capsid L1 tat-tipi onkoġeniċi HPV 16 u 18. Billi l-VLPs ma fihom ebda DNA virali, ma jistgħux jinfettaw ċelluli, jirriproduċu jew jikkawżaw mard. Studji fuq annimali wrew li l-effikaċja tal-vaċċini VLP L1 hi fil-parti l-kbira meġġuna bl-iżvilupp ta' rispons immunitarju bil-produzzjoni tal-antikorpi.

HPV-16 u HPV-18 huma stmati li huma responsabbli għal bejn wieħed u ieħor 70% ta' kanċer fl-għonq tal-utru, 90% ta' kanċer anali, 70% ta' neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-vulva u tal-vaġina marbuta ma' HPV u 78% ta' neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju anali relatata ma' HPV (AIN 2/3). Tipi onkoġeniċi oħra ta' HPV jistgħu wkoll jikkawżaw kanċer ano-ġenitali (madwar 30%). HPV-45, -31 u -33 huma l-aktar 3 tipi komuni ta' HPV li mhumex fil-vaċċin identifikati f'karċinoma taċ-ċelluli squamous tal-għonq tal-utru (12.1%) u adenokarċinoma (8.5%).

Il-frazi "leżjonijiet ano-ġenitali fi stadju ta' qabel il-kanċer" f'sezzjoni 4.1 tikkorrispondu għal Neoplażja ta' grad għoli Ġewwa ċ-ċellula tal-Epitelju tal-Għonq tal-Utru (CIN2/3), neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-vulva (VIN2/3), neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-vaġina (VaIN2/3) u neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju anali (AIN 2/3).

#### Studji kliniċi

##### Effikaċja klinika f'nisa b'età minn 15 sa 25 sena

L-effikaċja ta' Cervarix ġiet assessjata f'żewġ studji tal-Fażijiet II u III randomised, double-blind, u kontrollati (HPV-001/007 and HPV-008) li kienu jinkludu total ta' 19,778 nisa ta' bejn il- 15 u l- 25 sena.

Fl-istudju f'Fażi II (studju 001/007) kienu irregistrati biss nisa li:

- Kellhom riżultat negattiv għat-test għal HPV DNA onkoġeniku ta' tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 u 68
- Kienu seronegattivi għal HPV-16 u HPV-18 u

- Kellhom ċitoloġija normali.

L-endpoint ta' effikaċja primarja kien il-frekwenza ta' infezzjoni b'HPV-16 u/jew HPV-18. Infezzjoni persistenti wara tnax il-xahar kienet evalwata bħala endpoint ta' effikaċja ieħor.

Fl-istudju f'Fażi III (studju 008) ġew irreġistrati nisa mingħajr pre-screening għal preżenza ta' infezzjoni b'HPV i.e bla ma kienu meqjusa ċ-ċitoloġija ta' linja bażi u s-seroloġija ta' HPV u l-istatus ta' DNA.

L-endpoint ta' effikaċja primarja kien CIN2+ assoċjat ma' HPV-16 u/jew HPV-18 (HPV-16/18).

Neoplażja Ġewwa ċ-ċellula tal-Epitelju tal-Għonq tal-Utru (CIN) tal-grad 2 u 3 (CIN2/3) u adenokarċinoma tal-għonq tal-utru in situ (AIS) intużaw fil-provi kliniċi bħala sostituti ta' markaturi għall-kanċer tal-għonq tal-utru.

L-endpoints sekondarji kienu jinkludu infezzjoni persistenti għal 6 xhur u 12-il xahar.

Infezzjoni persistenti li ddum għal mill-anqas 6 xhur intweriet li kienet ukoll markatur ta' sostituzzjoni rilevanti għall-kanċer tal-għonq tal-utru f'nisa b'età minn 15 sa 25 sena.

#### Effikaċja profilattika kontra infezzjoni b'HPV-16/18 f'popolazzjoni mingħajr esperjenza ta' tipi HPV onkoġeniċi.

Nisa (N=1,113) kienu vaċċinati fi studju 001 u evalwati għall-effikaċja sa xahar 27. Grupp sekondarju ta' nisa (N=776) vaċċinati fi studju 001 ġie segwit fi studju 007 sa 6.4 snin (approssimattivament 77 xahar) wara l-ewwel doża (medja ta' follow-up ta' 5.9 snin). Kien hemm 5 każi ta' infezzjoni b'HPV-16/18 wara 12 il-xahar (4 HPV-16, 1 HPV-18) fil-grupp ta' kontroll u każ 1 ta' HPV-16 fil-grupp tal-vaċċin fi studju 001. Fi studju 007 l-effikaċja ta' Cervarix kontra infezzjoni persistenti ta' 12 il-xahar b'HPV-16/18 kienet ta' 100% (95% CI: 80.5; 100). Kien hemm sittax il-każ ta' infezzjoni persistenti b'HPV-16, u hames każijiet ta' infezzjoni persistenti b'HPV-18, kollha fil-grupp ta' kontroll.

Fl-istudju HPV-023, individwi mill-koort Braziljan (N = 437) ta' studju 001/007 kienu segwiti għal medja ta' 8.9 snin (devjazzjoni standard 0.4 snin) wara l-ewwel doża. Fl-aħħar tal-istudju, ma kienx hemm każijiet ta' infezzjoni jew leżjonijiet istopatoloġiċi assoċjati ma' HPV-16 jew HPV-18 fil-grupp tal-vaċċin fi studju HPV-023. Fil-grupp tal-placebo, kien hemm 4 każijiet ta' infezzjoni persistenti ta' 6 xhur u każ 1 ta' infezzjoni persistenti ta' 12-il xahar. L-istudju ma kienx maħsub biex juri differenza bejn il-grupp tal-vaċċin u l-grupp tal-placebo għal dawn ir-riżultati tat-tmiem.

#### Effikaċja profilattika kontra HPV-16/18 f'nisa iġenwi għal HPV-16 u/jew HPV-18

Fl-istudju HPV-008, l-analiżijiet primarji tal-effikaċja saru fuq il-grupp Skont il-Protokoll (il-grupp ATP (According sa Protocol): jiġbor fih nisa li rċivew 3 dożi tat-tilqima u kienu negattivi għad-DNA u seronegattivi fix-xahar 0 u negattivi għad-DNA fix-xahar 6 għat-tip ta' HPV ikkunsidrat fl-analiżi). Dan il-grupp kien jiġbor fih nisa b'ċitoloġija normali jew ta' grad baxx fil-linja bażi u eskluda biss nisa li kellhom ċitoloġija ta' grad għoli (0.5% tal-popolazzjoni totali). L-għadd tal-każijiet għall-grupp ATP beda fil-Jum 1 wara t-tielet doża tat-tilqima.

Globalment, 74% tan-nisa li ddaħhlu fl-istudju kienu iġenwi kemm għal HPV-16 kif ukoll għal HPV-18 (i.e. negattivi għad-DNA u seronegattivi meta ddaħhlu fl-istudju).

Saru żewġ analiżi tal-istudju HPV-008: analiżi attivata minn avveniment saret darba fejn mill-inqas 36 każ ta' CIN2+ assoċjati ma' HPV-16/18 ġew miżjuda mal-grupp ta' ATP u f' analiżi fl-aħħar tal-istudju.

L-effikaċja tat-tilqima kontra l-endpoint primarju CIN2+ fl-aħħar tal-istudju hija pprezentata f'Tabella 1. F' analiżi supplimentari, l-effikaċja ta' Cervarix ġiet stmata kontra CIN3+ marbuta ma' HPV-16/18.

**Tabella 1: L-effikaċja tat-tilqima kontra leżjonijiet ta' grad għoli fl-ghonq tal-utru assoċjati ma' HPV-16/18 (grupp ATP)**

| Endpoint HPV-16/18 | Grupp ATP <sup>(1)</sup>                    |                         |                      |
|--------------------|---------------------------------------------|-------------------------|----------------------|
|                    | Analizi fl-aħħar tal-istudju <sup>(3)</sup> |                         |                      |
|                    | Cervarix<br>(N = 7,338)                     | Kontroll<br>(N = 7,305) | % Effikaċja (95% CI) |
|                    | n <sup>(2)</sup>                            | n                       |                      |
| CIN2+              | 5                                           | 97                      | 94.9% (87.7;98.4)    |
| CIN3+              | 2                                           | 24                      | 91.7% (66.6;99.1)    |

N = numru ta' individwi inklużi f'kull grupp  
n = numru ta' każijiet  
<sup>(1)</sup> ATP: jinkludi nisa li rċevew 3 dozi tat-tilqima, kienu negattivi għad-DNA u seronegattivi f'xahar 0 u negattivi għad-DNA f'xahar 6 għat-tipi ta' HPV rilevanti (HPV-16 jew HPV-18)  
<sup>(2)</sup> inkluż 3 każijiet ta' CIN2+ u 2 każijiet ta' CIN3+ fejn fil-leżjoni kien identifikat tip onkoġeniku ieħor ta' HPV, flimkien ma' HPV-16 jew HPV-18. Dawn il-każijiet twarrbu mill-analiżi ta' assenjazzjoni tat-tip ta' HPV (ara taħt it-Tabella).  
<sup>(3)</sup> medja ta' segwitu ta' 40 xahar wara doża 3

Fl-analiżi attivata minn avveniment l-effikaċja kienet 92.9% (96.1% CI: 79.9;98.3) kontra CIN2+ u 80% (96.1% CI: 0.3;98.1) kontra CIN3+. Barra minn hekk, intweriet effikaċja tat-tilqima statistikament sinifikanti kontra CIN2+ assoċjata b'mod individwali ma' HPV-16 u HPV-18.

Aktar investigazzjoni tal-każijiet b'hafta tipi ta' HPV ikkunsidrat it-tipi ta' HPV osservati bir-Reazzjoni tal-Katina tal-Polimerase (PCR) f'mill-anqas wahda miż-żewġ kampjuni ta' ċitologija preċedenti, flimkien mat-tipi osservati fil-leżjoni biex tiddistingwi it-tip(i) ta' HPV li x'aktarx huwa/huma responsabbli għall-leżjoni (assenjazzjoni tat-tip ta' HPV). Din l-analiżi post-hoc warrbet dawk il-każijiet (fil-grupp tat-tilqima u fil-grupp ta' kontroll) li ma kinux ikkunsidrati li l-kawża tagħhom hija marbuta ma' infezzjoni ta' HPV-16 jew HPV-18 akkwiziżi waqt il-prova. Fuq bażi tal-analiżi post-hoc tal-assenjazzjoni tat-tip ta' HPV, kien hemm każ wieħed ta' CIN2+ fil-grupp tat-tilqima versus 92 każ fil-grupp ta' kontroll (Effikaċja 98.9% (95% CI: 93.8; 100)) u l-ebda każ ta' CIN3+ fil-grupp tat-tilqima versus 22 każ fil-grupp ta' kontroll (Effikaċja 100% (95% CI: 81.8; 100)) fl-analiżi fl-aħħar tal-istudju.

Fl-analiżi attivata minn avveniment, l-effikaċja tat-tilqima kontra CIN1 marbut ma' HPV 16/18 osservat fil-grupp ta' ATP kienet ta' 94.1% (96.1% CI: 83.4;98.5). L-effikaċja tat-tilqima kontra CIN1+ marbut ma' HPV 16/18 osservat fil-grupp ATP kienet ta' 91.7% (96.1% CI: 82.4;96.7). Fl-analiżi fl-aħħar tal-istudju, l-effikaċja tat-tilqima kontra CIN1 marbut ma' HPV 16/18 osservata fil-grupp ATP kienet ta' 92.8% (95% CI: 87.1;96.4).

Fl-analiżi mat-tmiem tal-istudju, kien hemm 2 każijiet ta' VIN2+ jew VaIN2+ fil-grupp tal-vaċċin u 7 każijiet fil-grupp ta' kontroll tal-koorti ATP assoċjati ma' HPV-16 jew HPV-18. L-istudju ma kellux is-setgħa li juri d-differenza bejn il-vaċċin u l-grupp ta' kontroll għal dawn l-endpoints.

L-effikaċja tat-tilqima kontra endpoints viroloġiċi (infezzjoni persistenti għal 6 xhur u 12-il xahar) marbuta ma' HPV-16/18 osservata fil-grupp ATP fl-aħħar tal-istudju hija pprezentata f'Tabella 2.

**Tabella 2: L-effikaċja tat-tilqima kontra endpoints viroloġiċi marbuta ma' HPV-16/18 (grupp ATP)**

| Endpoint HPV-16/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Grupp ATP <sup>(1)</sup>                    |                         |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Analizi fl-aħħar tal-istudju <sup>(2)</sup> |                         |                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Cervarix<br>(N = 7,338)                     | Kontroll<br>(N = 7,305) | % Effikaċja<br>(95% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N                                         | n/N                     |                         |
| <b>Infezzjoni persistenti għal 6 xhur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 35/7,182                                    | 588/7,137               | 94.3%<br>(92.0;96.1)    |
| <b>Infezzjoni persistenti għal 12-il xahar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 26/7,082                                    | 354/7,038               | 92.9%<br>(89.4;95.4)    |
| N = numru ta' individwi inklużi f'kull grupp<br>n = numru ta' każijiet<br><sup>(1)</sup> ATP: jinkludi nisa li rċevew 3 doži tat-tilqima, kienu negattivi għad-DNA u seronegattivi f'xahar 0 u negattivi għad-DNA f'xahar 6 għat-tip ta' HPV rilevanti (HPV-16 jew HPV-18)<br><sup>(2)</sup> medja ta' segwitu ta' 40 xahar wara doża 3 |                                             |                         |                         |

Ir-riżultati tal-effikaċja fl-analizi attivata minn avveniment kienu 94.3% (96.1% CI:91.5;96.3) kontra infezzjoni persistenti għal 6 xhur u 91.4% (96.1% CI: 89.4;95.4) kontra infezzjoni persistenti għal 12-il xahar.

#### Effikaċja kontra HPV-16/18 f'nisa b'evidenza ta' infezzjoni b'HPV-16 jew HPV-18 meta ddaħħlu fl-istudju.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' protezzjoni mill-mard ikkawżat minn tipi ta' HPV li l-individwi kienu pożittivi għad-DNA tal-HPV tagħhom meta ddaħħlu fl-istudju. Madankollu, individwi li kienu diġà infettati (pożittivi għad-DNA ta' HPV) b'wiehed mit-tipi marbuta mal-vaċċin qabel it-tilqim kienu protetti minn mard kliniku ikkawżat mit-tipi l-oħra ta' HPV tat-tilqima.

#### Effikaċja kontra tipi 16 u 18 ta' HPV f'nisa b'infezzjoni jew mard preċedenti u mingħajru.

Il-Grupp Totali Mlaqqam (Total Vaccinated Cohort (TVC)) kien jiġbor fih l-individwi kollha li rċievew mill-anqas doża waħda tat-tilqima, irrISPettivament mill-istat tad-DNA ta' HPV tagħhom, ċitoloġija u stat tas-serum fil-linja bażi. Dan il-grupp kien jiġbor fih nisa b'infezzjoni kurrenti jew mingħajrha u/jew infezzjoni b'HPV fil-passat jew mingħajrha.

L-għadd tal-każijiet għal TVC beda fl-ewwel jum wara l-ewwel doża.

L-istimi ta' effikaċja huma aktar baxxi f'TVC minhabba li dan il-grupp jinkludi nisa li kellhom infezzjonijiet/leżjonijiet minn qabel, li mhumiex mistennija jiġu affettwati minn Cervarix.

TVC jista' jqarreb il-popolazzjoni ġenerali ta' nisa fil-medda ta' etajiet bejn 15-25 sena.

L-effikaċja tat-tilqima kontra leżjonijiet ta' grad għoli fl-għonq tal-utru marbuta ma' HPV-16/18 osservata f'TVC fl-aħħar tal-istudju hija ppreżentata f'Tabella 3.

**Tabella 3: L-effikaċja tat-tilqima kontra leżjonijiet ta' grad għoli fl-għonq tal-utru marbuta ma' HPV-16/18 (TVC)**

| Endpoint HPV-16/18 | TVC <sup>(1)</sup>                          |                         |                      |
|--------------------|---------------------------------------------|-------------------------|----------------------|
|                    | Analizi fl-aħħar tal-istudju <sup>(2)</sup> |                         |                      |
|                    | Cervarix<br>(N = 8,694)                     | Kontroll<br>(N = 8,708) | % Effikaċja (95% CI) |
|                    | n                                           | n                       |                      |
| CIN2+              | 90                                          | 228                     | 60.7% (49.6;69.5)    |
| CIN3+              | 51                                          | 94                      | 45.7% (22.9;62.2)    |

N = numru ta' individwi inklużi f'kull grupp  
n = numru ta' każijiet  
<sup>(1)</sup> TVC: jinkludi l-individwi li tlaqqmu kollha (li rċewew mill-anqas doża waħda tat-tilqima) irrispettivament mill-istat tad-DNA ta' HPV, ċitoloġija u l-istat tas-serum fil-linja bażi.  
Dan il-grupp jinkludi nisa li kellhom infezzjonijiet/leżjonijiet minn qabel  
<sup>(2)</sup> medja ta' segwitu ta' 44 xahar wara l-ewwel doża

L-effikaċja tat-tilqima kontra endpoints viroloġiċi (infezzjoni persistenti għal 6 xhur u 12-il xahar) marbuta ma' HPV-16/18 osservata f'TVC fl-aħħar tal-istudju hija ppreżentata f'Tabella 4.

**Tabella 4: L-effikaċja tat-tilqima kontra endpoints viroloġiċi marbuta ma' HPV-16/18 (TVC)**

| Endpoint HPV-16/18                      | TVC <sup>(1)</sup>                          |             |                      |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------------------|
|                                         | Analizi fl-aħħar tal-istudju <sup>(2)</sup> |             |                      |
|                                         | Cervarix                                    | Kontroll    | % Effikaċja (95% CI) |
|                                         | n/N                                         | n/N         |                      |
| Infezzjoni persistenti għal 6 xhur      | 504/8,863                                   | 1,227/8,870 | 60.9% (56.6;64.8)    |
| Infezzjoni persistenti għal 12-il xahar | 335/8,648                                   | 767/8,671   | 57.5% (51.7;62.8)    |

N = numru ta' individwi inklużi f'kull grupp  
n = numru ta' każijiet  
<sup>(1)</sup> ATP: jinkludi l-individwi li tlaqqmu kollha (li rċewew mill-anqas doża waħda tat-tilqima) irrispettivament mill-istat tad-DNA ta' HPV, ċitoloġija u l-istat tas-serum fil-linja bażi.  
<sup>(2)</sup> medja ta' segwitu ta' 44 xahar wara l-ewwel doża

#### Impatt globali tal-vaċċin fuq il-piż ta' mard tal-għonq tal-utru b'HPV

Fl-istudju HPV-008, l-inċidenza ta' leżjonijiet ta' grad għoli fl-għonq tal-utru tqabblu bejn il-grupp tal-placebo u l-grupp tat-tilqima irrispettivament mit-tip ta' DNA ta' HPV fil-leżjoni. Fil-gruppi TVC u TVC ingeniwi l-effikaċja tat-tilqima inweriet kontra leżjonijiet ta' grad għoli fl-għonq tal-utru fl-aħħar tal-istudju (Tabella 5).

Il-grupp TVC ingeniwi huwa sottosett ta' TVC li jiġbor fih nisa b'ċitoloġija normali, li kienu negattivi għad-DNA ta' HPV għal 14-il tip onkoġeniku ta' HPV u seronegattivi għal HPV-16 u HPV-18 fil-linja bażi.

**Tabella 5: Effikaċja tat-tilqima kontra leżjonijiet ta' grad għoli fl-għonq tal-utru irrispettivament mit-tip ta' DNA ta' HPV fil-leżjoni**

|                                                                                                                                                                                                                                                                            | Analizi fl-aħħar tal-istudju <sup>(3)</sup> |          |          |          |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|----------|----------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                            | Cervarix                                    |          | Kontroll |          | % Effikaċja (95% CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                            | N                                           | Każijiet | N        | Każijiet |                      |
| <b>CIN2+</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             |          |          |          |                      |
| Ġodda għal TVC <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                              | 5,466                                       | 61       | 5,452    | 172      | 64.9% (52.7;74.2)    |
| TVC <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         | 8,694                                       | 287      | 8,708    | 428      | 33.1% (22.2;42.6)    |
| <b>CIN3+</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             |          |          |          |                      |
| Ġodda għal TVC <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                              | 5,466                                       | 3        | 5,452    | 44       | 93.2% (78.9;98.7)    |
| TVC <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         | 8,694                                       | 86       | 8,708    | 158      | 45.6% (28.8;58.7)    |
| N = numru ta' individwi inklużi f'kull grupp                                                                                                                                                                                                                               |                                             |          |          |          |                      |
| <sup>(1)</sup> Ġodda għal TVC: jinkludi l-individwi li tlaqqmu kollha (li rċevew mill-anqas doża waħda tat-tilqima) li kellhom ċitoloġija normali, kienu negattivi għad-DNA ta' HPV għal 14-il tip onkoġeniku ta' HPV u seronegattivi għal HPV-16 u HPV-18 fil-linja bażi. |                                             |          |          |          |                      |
| <sup>(2)</sup> TVC: jinkludi l-individwi li tlaqqmu kollha (li rċevew mill-anqas doża waħda tat-tilqima) irrispettivament mill-istat tad-DNA ta' HPV, ċitoloġija u l-istat tas-serum fil-linja bażi.                                                                       |                                             |          |          |          |                      |
| <sup>(3)</sup> media ta' segwitu ta' 44 xahar wara l-ewwel doża                                                                                                                                                                                                            |                                             |          |          |          |                      |

Fl-analizi fl-aħħar tal-istudju, Cervarix naqqas proċeduri definittivi ta' terapija għall-għonq tal-utru (fosthom il-proċedura ta' loop electrosurgical excision [LEEP], cold-knife Cone, u proċeduri bil-lejżer) b'70.2% (95% CI: 57.8;79.3) f'dawk ġodda għal TVC u b'33.2% (95% CI: 20.8;43.7) f'TVC.

#### Effikaċja protettiva inkroċjata

L-effikaċja inkroċjata ta' Cervarix kontra endpoints istopatoloġiċi u viroloġiċi (infezzjoni persistenti) kienet evalwata fl-istudju HPV-008 fi 12-il tip onkoġeniku ta' HPV li mhumix fit-tilqima. L-istudju ma sarx b'mod li jistma l-effikaċja kontra mard ikkawżat mit-tip ta' HPV individwali. L-analizi kontra l-endpoint primarju kienet mfixkla b'hafna infezzjonijiet fil-leżjonijiet CIN2+. B'kuntrast ma' endpoints istopatoloġiċi, endpoints viroloġiċi huma anqas imfixkla b'infezzjonijiet multipli.

HPV-31, 33 u 45 urew protezzjoni inkroċjata konsistenti għall-endpoints ta' infezzjoni persistenti għal 6 xhur u CIN2+ fil-gruppi kollha tal-istudju.

L-effikaċja tat-tilqima fl-aħħar tal-istudju kontra infezzjoni persistenti għal 6 xhur u CIN2+ marbuta ma' tipi individwali ta' HPV onkoġeniċi li mhumix fit-tilqima hija ppreżentata f'Tabella 6 (grupp ATP).

**Tabella 6: L-effikaċja tat-tilqima għal tipi ta' HPV onkoġeniċi li mhumiex fit-tilqima**

| ATP <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                      |                                    |          |                           |           |          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------|---------------------------|-----------|----------|--------------------------|
| Tip ta' HPV                                                                                                                                                                                                                             | Infezzjoni persistenti għal 6 xhur |          |                           | CIN2+     |          |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                         | Cervarix                           | Kontroll | % Effikaċja (95% CI)      | Cervari x | Kontroll | % Effikaċja (95% CI)     |
|                                                                                                                                                                                                                                         | n                                  | n        |                           | n         | n        |                          |
| Tipi marbuta ma' HPV-16 (speċi A9)                                                                                                                                                                                                      |                                    |          |                           |           |          |                          |
| HPV-31                                                                                                                                                                                                                                  | 58                                 | 247      | 76.8%<br>(69.0;82.9)      | 5         | 40       | 87.5%<br>(68.3;96.1)     |
| HPV-33                                                                                                                                                                                                                                  | 65                                 | 117      | 44.8%<br>(24.6;59.9)      | 13        | 41       | 68.3%<br>(39.7;84.4)     |
| HPV-35                                                                                                                                                                                                                                  | 67                                 | 56       | -19.8%<br>( $<0.0$ ;17.2) | 3         | 8        | 62.5%<br>( $<0.0$ ;93.6) |
| HPV-52                                                                                                                                                                                                                                  | 346                                | 374      | 8.3%<br>( $<0.0$ ;21.0)   | 24        | 33       | 27.6%<br>( $<0.0$ ;59.1) |
| HPV-58                                                                                                                                                                                                                                  | 144                                | 122      | -18.3%<br>( $<0.0$ ;7.7)  | 15        | 21       | 28.5%<br>( $<0.0$ ;65.7) |
| Tipi marbuta ma' HPV-18 (speċi A7)                                                                                                                                                                                                      |                                    |          |                           |           |          |                          |
| HPV-39                                                                                                                                                                                                                                  | 175                                | 184      | 4.8%<br>( $<0.0$ ;23.1)   | 4         | 16       | 74.9%<br>(22.3;93.9)     |
| HPV-45                                                                                                                                                                                                                                  | 24                                 | 90       | 73.6%<br>(58.1;83.9)      | 2         | 11       | 81.9%<br>(17.0;98.1)     |
| HPV-59                                                                                                                                                                                                                                  | 73                                 | 68       | -7.5%<br>( $<0.0$ ;23.8)  | 1         | 5        | 80.0%<br>( $<0.0$ ;99.6) |
| HPV-68                                                                                                                                                                                                                                  | 165                                | 169      | 2.6%<br>( $<0.0$ ;21.9)   | 11        | 15       | 26.8%<br>( $<0.0$ ;69.6) |
| Tipi oħra                                                                                                                                                                                                                               |                                    |          |                           |           |          |                          |
| HPV-51                                                                                                                                                                                                                                  | 349                                | 416      | 16.6%<br>(3.6;27.9)       | 21        | 46       | 54.4%<br>(22.0;74.2)     |
| HPV-56                                                                                                                                                                                                                                  | 226                                | 215      | -5.3%<br>( $<0.0$ ;13.1)  | 7         | 13       | 46.1%<br>( $<0.0$ ;81.8) |
| HPV-66                                                                                                                                                                                                                                  | 211                                | 215      | 2.3%<br>( $<0.0$ ;19.6)   | 7         | 16       | 56.4%<br>( $<0.0$ ;84.8) |
| n= numru ta' każijiet                                                                                                                                                                                                                   |                                    |          |                           |           |          |                          |
| <sup>(1)</sup> ATP: jinkludi nisa li rċewew 3 dożi tat-tilqima, u kienu negattivi għad-DNA f'xahar 0 u f'xahar 6 għat-tip ta' HPV rilevanti.                                                                                            |                                    |          |                           |           |          |                          |
| Ġew ikkalkulati l-limiti tal-intervall ta' kunfidenza madwar l-effikaċja tat-tilqima. Meta jiġi nkluż il-valur żero, i.e. meta l-limitu l-aktar baxx ta' CI ikun $<0$ , l-effikaċja mhux ikkunsidrata bħala statisitkament sinifikanti. |                                    |          |                           |           |          |                          |
| L-effikaċja kontra CIN3 intweriet biss għal HPV-31 u ma kien hemm l-ebda evidenza ta' protezzjoni kontra AIS għall-ebda tip ta' HPV.                                                                                                    |                                    |          |                           |           |          |                          |

**Effikaċja klinika f'nisa b'età minn 26 sena 'l fuq**

L-effikaċja ta' Cervarix giet evalwata fi prova klinika double-blind, randomised ta' Fażi III (HPV-015) li kienet tinkludi total ta' 5,778 mara b'età minn 26 sa 72 sena (medjana: 37.0 sena). L-istudju twettaq fl-Amerika ta' Fuq, l-Amerika Latina, l-Asja tal-Paċifiku u l-Ewropa. Saret analiżi finali fil-konklużjoni tal-istudju, 7 snin wara l-1<sup>el</sup> vaċċinazzjoni.

L-endpoint primarju kien taħlita ta' endpoint viroloġiku u istopatoloġiku: infezzjoni persistenti ta' 6 xhur relatata ma' HPV 16/18 u/jew CIN1+. L-analiżi primarji tal-effikaċja saru fuq il-ko-orti ATP għall-effikaċja u t-TVC li kienu jinkludu sottosett ta' massimu ta' 15 % ta' nisa bi storja ta' infezzjoni jew marda assoċjata ma' HPV (definita bħala żewġ smears anormali jew aktar f'sekwenza, kolposkopija anormali, jew bijopsija jew kura tal-ghonq tal-utru wara sejbiet anormali fl-ismear jew fil-kolposkopija). L-inklużjoni ta' dan is-sottosett ippermettiet valutazzjoni tal-effikaċja profilattika

f'popolazzjoni li hi maħsuba li tirrifletti ambjent tad-dinja reali, peress li n-nisa adulti huma l-grupp ta' età li ġeneralment ikun immirat għal eżami tal-ghonq tal-utru.

Effikaċja tal-vaċċin fil-konklużjoni tal-istudju hija miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja.

M'hemm l-ebda evidenza jekk il-prevenzjoni ta' infezzjoni persistenzi li ddum għal tal-inqas 6 xhur hijiex markatur ta' sostituzzjoni rilevanti għall-prevenzjoni tal-kanċer tal-ghonq tal-utru f'nisa b'età ta' 26 sena jew aktar.

**Tabella 7 – L-effikaċja tat-tilqim fil-konklużjoni tal-istudju fi studju HPV-015**

| Endpoint                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ATP <sup>(1)</sup> |              |                            | TVC <sup>(2)</sup> |           |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|----------------------------|--------------------|-----------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Cervari<br>x       | Kontrol<br>l | % Effikaċja<br>(96.2 % CI) | Cervarix           | Kontroll  | % Effikaċja<br>(96.2 % CI) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N                | n/N          |                            | n/N                | n/N       |                            |
| HPV-16/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |              |                            |                    |           |                            |
| 6M PI<br>u/jew<br>CIN1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7/1,852            | 71/1,818     | 90.5 %<br>(78.6; 96.5)     | 93/2,768           | 209/2,778 | 56.8 %<br>(43.8; 67.0)     |
| 6M PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6/1,815            | 67/1,786     | 91.4 %<br>(79.4; 97.1)     | 74/2,762           | 180/2,775 | 60 %<br>(46.4; 70.4)       |
| CIN2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1/1,852            | 6/1,818      | 83.7 %<br>( $<0.0$ ; 99.7) | 33/2,733           | 51/2,735  | 35.8 %<br>( $<0.0$ ; 61.0) |
| ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3/1,852            | 47/1,818     | 93.8 %<br>(79.9; 98.9)     | 38/2,727           | 114/2,732 | 67.3 %<br>(51.4; 78.5)     |
| 6M PI<br>f'individwi<br>seropożitti<br>vi fil-linja<br>bażi biss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3/851              | 13/837       | 78%<br>(15.0; 96.4)        | 42/1,211           | 65/1,192  | 38.7%<br>(6.3; 60.4)       |
| Effikaċja protettiva inkroċjata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |              |                            |                    |           |                            |
| HPV-31<br>6M PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10/2,073           | 29/2,090     | 65.8 %<br>(24.9; 85.8)     | 51/2,762           | 71/2,775  | 29 %<br>( $<0.0$ ; 52.5)   |
| HPV-45<br>6M PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9/2,106            | 30/2,088     | 70.7 %<br>(34.2; 88.4)     | 22/2,762           | 60/2,775  | 63.9 %<br>(38.6; 79.6)     |
| HPV-31<br>ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5/2,117            | 23/2,127     | 78.4 %<br>(39.1; 94.1)     | 34/2,727           | 55/2,732  | 38.7 %<br>(2.0; 62.3)      |
| HPV-45<br>ASC-US+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5/2,150            | 23/2,125     | 78.7 %<br>(40.1; 94.1)     | 13/2,727           | 38/2,732  | 66.1 %<br>(32.7; 84.1)     |
| N = numru ta' individwi f'kull grupp<br>n = numru ta' individwi li rrapportaw tal-inqas avveniment wiehed f'kull grupp<br>6M PI = Infezzjoni persistenti ta' 6 xhur<br>CI = Intervall ta' Kunfidenza<br>ASC-US = Ċelluli Atipiċi ta' Sinifikat Mhux Determinat (ċitoloġija anormali)<br><sup>(1)</sup> 3 doži tal-vaċċin, negattivi u seronegattivi għad-DNA f'xahar 0 (sakemm mhux speċifikat) u negattivi għad-DNA f'xahar 6 għat-tip ta' HPV rilevanti (HPV-16 u/jew HPV-18)<br><sup>(2)</sup> tal-inqas doża waħda ta' vaċċin, irrispettiv mid-DNA ta' HPV u l-istat tas-serum f'xahar 0.<br>Tinkludi 15 % tal-individwi bi storja preċedenti ta' marda/infezzjoni ta' HPV |                    |              |                            |                    |           |                            |

L-effikaċja kontra ≥ASC-US (ċitoloġija anormali) assoċjata ma' tipi mhux tal-vaċċin onkoġeniċi kienet ta' 37.2 % (96.2 % CI [21.3; 50.1]) (ATP).

L-effikaċja kontra CIN1+ irrispettivament mit-tip ta' HPV osservat fil-leżjoni kienet ta' 22.9 % (96.2 % CI [4.8; 37.7]) (TVC).

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' protezzjoni minn mard ikkawżat minn HPV f'individwi b'età ta' 25 sena u aktar li kienu pożittivi għad-DNA u/jew b'ċitoloġija anormali mad-dhul fl-istudju.

## Immunogeniċità

### Rispons immuni għal Cervarix wara l-kors primarju ta' tilqim

L-ebda livell minimu ta' anti-korpi assoċjat mal-protezzjoni kontra CIN ta' grad 2 jew 3 jew kontra infezzjoni persistenti assoċjata ma' tipi ta' HPV tal-vaċċin ma gew identifikati għall-vaċċini ta' HPV.

Ir-rispons ta' anti-korpi għal HPV-16 u HPV-18 gie mkejje b'ELISA diretta speċifika għat-tip (verżjoni 2, Metodoloġija MedImmune, immodifikata minn GSK) li wera li kkorrelata ma' l-analiżi ta' newtralizzazzjoni ibbażata fuq *pseudovirion* (PBNA).

L-immunogeniċità ikkawżata minn tliet dożi ta' Cervarix giet evalwata f'5,465 suġġetti nisa mill-età ta' 9 snin sa 55 sena u aktar minn 800 individwu raġel mill-età ta' 10 snin sa 18-il sena.

Fi provi kliniċi, aktar minn 99% ta' suġġetti li għall-bidu kienu seronegattivi gew serokonvertiti kemm għall-HPV tip 16 u kemm għall-HPV tip 18 xahar wara t-tielet doża. IgG Geometric Mean Titres (GMT) ikkawżati mill-vaċċin kienu oġġla minn *titres* osservati f'nisa li qabel kienu infettati iżda li nħelsu mill-infezzjoni HPV (infezzjoni naturali). Suġġetti li għall-bidu kienu seropożittivi u seronegattivi waslu biex kellhom *titres* bħal daww wara l-vaċċinazzjoni.

### Persistenza tar-Rispons Immuni għal Cervarix

L-istudju 001/007, li inkluda nisa minn 15 sa 25 sena fiż-żmien tal-vaċċinazzjoni, evalwa r-rispons ta' l-immunità kontra HPV-16 u HPV-18 sa 76 xahar wara l-ghoti tal-ewwel doża tal-vaċċin. Fl-istudju 023 (sottosett tal-istudju 001/007), ir-rispons immuni kompli jiġi evalwat sa 113 xahar. 92 individwu fil-grupp tal-vaċċin kellhom dejta ta' immunogeniċità fl-intervall [M107-M113] wara l-ewwel doża tal-vaċċin fejn l-individwi komplew jiġu segwiti għal medjan ta' 8.9 snin. Minn dawn l-individwi, 100% (95% CI: 96.1;100) baqgħu seropożittivi għal HPV-16 u HPV-18 fl-analiżi ELISA.

IgG GMTs ikkawżati mill-vaċċin kemm għall-HPV-16 kif ukoll għall-HPV-18 laħqu l-oġġla livelli tagħhom fis-seba' xahar u mbagħad bdew jonqsu sa ma laħqu plateau mit-18-il xahar sal-intervall [M107-M113] fejn il-GMTs b'ELISA kemm għall-HPV-16 kif ukoll għall-HPV-18 li kienu għadhom mill-inqas 10 darbiet aktar mill-GMTs b'ELISA osservati f'nisa li fiequ minn infezzjoni naturali b'HPV.

Fl-istudju HPV-008, l-immunogeniċità sax-xahar 48 kienet tixbah lir-rispons osservat fl-istudju 001. Profil kinetiku jixxieb kien osservat bl-antikorpi li jinnewtralizzaw.

Fi studju kliniku ieħor (studju 014) li sar f'nisa ta' bejn is-15 u l-55 sena, is-suġġetti kollha serokkonvertew għaž-żewġ tipi ta' HPV 16 u 18 wara t-tielet doża (fis-7 xahar). Madankollu, il-GMT kienu anqas f'nisa ta' il-fuq minn 25 sena. 470 individwu (142 b'età ta' 15-25 sena, 172 b'età ta' 26-45 sena u 156 b'età ta' 46-55 sena) li lestew l-istudju HPV-014 u li rċewew l-iskeda ta' 3 dożi kienu segwiti għal massimu ta' 10 snin fl-istudju ta' estensjoni HPV-060. Għaxar snin wara l-ghoti tal-ewwel doża, 100 % tal-individwi fil-grupp ta' 15-25 sena, 99.2 % fil-grupp ta' 26-45 sena u 96.3 % fil-grupp ta' 46-55 sena xorta kienu seropożittivi għal HPV-16, u 99.2 %, 93.7 % u 83.8 % għal HPV-18, rispettivament. Fil-gruppi ta' età kollha, il-GMTs baqgħu tal-inqas 5 sa 32 darba għal HPV-16 u 3 sa 14-il darba għal HPV-18 fuq daww misjuba fin-nisa li nħelsu minn infezzjoni naturali għaž-żewġ antiġens.

### Evidenza ta' Rispons Anamnestiku (Memorja Immuni)

Fl-istudju 024 (sottosett tal-istudju 001/007), doża ta' Cervarix mogħtija biex teżamina l-immunità ingħatat lil 65 persuna f'intervall medju ta' 6.8 snin wara l-ghoti tal-ewwel doża tat-tilqima. Rispons anamnestiku immuni għal HPV-16 u HPV-18 (permezz ta' ELISA) kien osservat ġimġha u xahar wara li ngħatat id-doża biex teżamina l-immunità, GMTs xahar wara li ngħatat id-doża biex teżamina l-immunità kienu aktar minn daww ossevati xahar wara t-tilqim primarju ta' 3 dożi.

### Tnaqqis tad-differenza fl-effikaċja ta' Cervarix minn nisa żgħażaġh sa adolexxenti

F'analizi miġbura (HPV-029,-30 & -48), 99.7% u 100% ta' nisa b'età ta' 9 snin kellhom serokonverżjoni għal tipi ta' HPV 16 u 18, rispettivament wara t-tielet doża (fis-7 xahar) b'GMTs mill-inqas 1.4 darbjet u 2.4 darbjet oġhla meta mqabbla ma' nisa b'età ta' 10-14-il sena u 15 sa 25 sena, rispettivament.

F'żewġ provi kliniċi (HPV-012 & -013) li saru fuq bniet ta' bejn 1-10 snin sa 14-il sena, is-suġġetti kollha ġew serokonvertiti kemm għall-HPV-16 u kemm għall-HPV-18 wara t-tielet doża (fis-seba' xahar) b'GMTs mill-inqas darbtejn oġhla meta mqabbla ma' nisa mill-età ta' 15 sa 25 sena.

Fil-provi kliniċi (HPV-070 u HPV-048) imwettqa fuq bniet ta' bejn 9 u 14-il sena li rċewew skeda f'żewġ dożi (0, 6 xhur jew 0, 12-il xahar) u nisa żgħażaġh ta' bejn 15-25 sena li rċewew Cervarix skont l-iskeda standard ta' 0, 1, 6 xhur, il-persuni kollha kellhom serokonverżjoni kemm għall-HPV tat-tip 16 kif ukoll għall-HPV tat-tip 18, xahar wiehed wara t-tieni doża. Ir-rispons immunitarju wara 2 dożi fi bniet ta' bejn 9 u 14-il sena ma kienx inferjuri għar-rispons wara 3 dożi f'nisa ta' bejn 15 u 25 sena.

Fuq il-baži ta' din id-dejta dwar l-immunogeniċità, l-effikaċja ta' Cervarix hija inferita mill-etajiet ta' 9 sa 14-il sena.

#### Tul tar-rispons immuni f'nisa b'età minn 26 sena 'l fuq

Fl-istudju ta' Fażi III (HPV-015) f'nisa b'età minn 26 sena 'l fuq, l-individwi kollha li kellhom serokonverżjoni xahar wara t-tielet doża. Fil-punt ta' żmien ta' 84 xahar, jiġifieri 78 xahar wara li tlesta l-kors ta' tilqim kollu, 99.3 % u 95.9 % tan-nisa li fil-bidu kienu seronegattivi baqgħu seropożittivi għall-antikorpi kontra HPV-16 u HPV-18, rispettivament. In-nisa kollha li fil-bidu kienu seropożittivi baqgħu seropożittivi għaż-żewġ antikorpi kontra HPV-16 u HPV-18. It-titers tal-antikorpi laħqu l-quċċata f'xahar 7 u wara naqsu b'mod gradwali sa xahar 18 u stabbilizzaw sa ma laħqu stat fiss sa xahar 84.

#### Immunogeniċità f'irġiel b'età minn 10 snin sa 18-il sena

L-immunogeniċità fl-irġiel ġiet ivvalutata f'2 provi kliniċi HPV-011 (N=173) u HPV-040 (N=556). Id-data uriet immunogeniċità komparabbli fl-irġiel u fin-nisa. Fi studju HPV-011, is-suġġetti kollha kellhom serokonverżjoni kemm għal HPV-16 kif ukoll 18 u l-livelli ta' GMT ma kinux inferjuri għal dawk osservati fin-nisa ta' bejn 15 sa 25 sena fi studju HPV-012.

#### Estrapolazzjoni tal-effikaċja klinika kontra l-leżjonijiet u kanċer anali

Ma twettaq l-ebda studju tal-effikaċja b'Cervarix kontra l-leżjonijiet anali fi stadju ta' qabel il-kanċer. Madankollu, studji mwettqa fi bniet ta' 9 sa 14-il sena (studju HPV-071) u f'nisa ta' 18 sa 45 sena (studju HPV-010) urew b'mod konsistenti rispons immuni oġhla b'Cervarix milli bil-komparatur li għalih id-dejta tal-effikaċja kontra l-leżjonijiet anali fi stadju ta' qabel il-kanċer hija konklussiva u uriet protezzjoni.

#### Immunogeniċità f'nisa infettati bl-HIV

Żewġ studji kliniċi vvalutaw is-sigurtà u l-immunogeniċità ta' Cervarix:

1. Fl-istudju HPV-020, li sar fl-Afrika ta' Isfel, 22 individwu mhux infettati bl-HIV u 42 infettati bl-HIV (stadju kliniku 1 tad-WHO; koorti ta' ATP għall-immunogeniċità) irċewew Cervarix.
2. L-istudju HPV-019, studju komparattiv ta' Cervarix u vaċċin tal-HPV kwadrivalenti sar f'289 (koorti ATP = 157) individwu nisa mhux infettati bl-HIV u f'257 (koorti ATP = 166) individwu nisa infettati bl-HIV li għandhom 15-25 sena fil-Brażil, fl-Estonja, fl-Indja u fit-Tajlandja.

Mad-dhul fl-istudju, l-individwi infettati bl-HIV fiż-żewġ studji kellhom: ikunu asintomatiċi irrispettivament mill-istadju kliniku preċedenti tagħhom; ikollhom tagħbija virali li ma tistax tiġi identifikata (jiġifieri tagħbija virali ta' < 400 kopja/ml<sup>3</sup>) għal mill-inqas sitt xhur jekk kienu fuq terapija antiretrovirali (ART) (HPV-020) jew terapija antiretrovirali attiva hafna (HAART) għal mill-

inqas sena (HPV-019); ma jkunux dijanjostikati b'tuberkulozi attiva (TB) jew ikunu fuq terapija għat-TB; f'HPV-019 biss - ikollhom għadd ta' ċelloli CD4 ta' > 350 ċellola/mm<sup>3</sup>.

Fiz-żewġ studji, is-serokonverżjoni f'xahar 7 f'individwi infettati bl-HIV li rċievew Cervarix kienet 100% għaż-żewġ antiġens fil-koorti ATP. F'HPV-019, is-seropożittività f'xahar 24 wara t-tilqima ta' Cervarix kienet 100% għal antikorpi ta' HPV-16 u >96% għal antikorpi ta' HPV-18 b'livell ta' Koncentrazzjoni Medja Ġeometrika (GMC) aktar minn 12-il darba oghla mir-rispons għal infezzjoni tal-HPV naturali.

Fiz-żewġ studji, il-GMCs tal-antikorp f'individwi infettati bl-HIV dehru aktar baxxi minn dawk f'individwi negattivi għall-HIV (intervall ta' kunfidenza li ma jikkoincidix ta' 95%). F'HPV-019, is-superjorità tar-rispons immuni (proporzjonijiet ta' GMT tal-antikorpi newtralizzanti) kemm għall-antiġens ta' HPV-16 kif ukoll għal ta' HPV-18 intweriet b'Cervarix meta mqabbel ma' vaċċin tal-HPV kwadrivalenti, f'xahar 7 f'individwi infettati bl-HIV. Ir-rilevanza klinika ta' dawn l-osservazzjonijiet mhux magħruf. Ma teżisti l-ebda data tal-effikaċja klinika dwar il-protezzjoni kontra infezzjoni persistenti jew leżjonijiet pre-kanċerogeni fost nisa infettati bl-HIV.

Il-profil tar-reattogeniċità u tas-sigurtà osservat ta' Cervarix f'nisa infettati bl-HIV kien f'konformità mal-profil tas-sigurtà magħruf f'individwi b'saħħithom (ara sezzjoni 4.8).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Mhux applikabbli.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut u minn dozi ripetuti, tolleranza lokali, fertilità, effett tossiku fuq l-embriju/fetu u wara t-twelid (sa tmiem il-perjodu tat-treddiġh), ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Informazzjoni seroloġika turi transfer ta' anti-korpi anti-HPV-16 u anti-HPV-18 mill-ħalib waqt il-perjodu ta' treddiġh fil-firien. Madankollu, m'huwiex magħruf jekk l-anti-korpi li jstimula il-vaċċin joħorgux fil-ħalib tas-sider uman.

# **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

## **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride (NaCl)  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)  
Ilma għall-injezzjonijiet

Dwar sustanzi li jsaħħu (adjuvants), ara sezzjoni 2.

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

Cervarix għandu jingħata mill-aktar fis possibbli wara li jitneħħa mill-frigġ.

Madankollu, l-istabilità intweriet sa 3 ijiem meta maħzun barra mill-frigġ f'temperaturi bejn 8°C u 25°C jew sa gurnata f'temperaturi bejn 25°C u 37°C. Jekk ma jintużax fl-aħħar ta' dan il-perjodu il-vaċċin għandu jintrema.

#### Kunjett b'hafna doži

Wara l-ewwel ftuħ, huwa rrakkomandat użu immedjat. Jekk ma jintużax immedjatement, il-vaċċin għandu jinħażen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Jekk ma jintużax fi żmien 6 sigħat, dan għandu jintrema.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Tagħmlux fil-frیža.

Aħżen fil-pakkett oriġinali biex tilqa' mid-dawl.

#### Kunjett b'hafna doži

Għall-ħażna wara l-ewwel ftuħ, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

#### Siringa mimlija għal-lest

0.5 ml suspensjoni f'siringa mimlija għal-lest (tip I tal-ħġieġ) b'tapp tal-plaġer (lastku tal-butyl) u b'għatu fit-tarf tal-lastku. Daqsijiet tal-pakkett ta' 1 u 10, bi jew mingħajr labar.

#### Kunjett

0.5 ml suspensjoni f'kunnett (tip I tal-ħġieġ) għal doża 1 b'tapp (lastku tal-butyl). Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 10 u 100.

#### Kunjett b'hafna doži

1 ml suspensjoni f'kunnett (tip I tal-ħġieġ) għal 2 doži b'tapp (lastku tal-butyl). Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 10 u 100.

L-għatu tat-tarf u t-tapp tal-lastku tal-plaġer tas-siringa mimlija għal-lest u t-tapp tal-kunjett huma magħmula minn lastku sintetiku.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor**

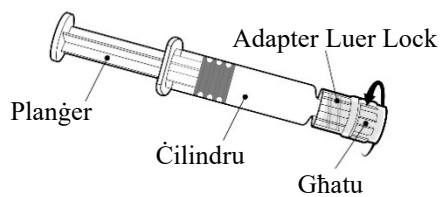
#### Siringa mimlija għal-lest

Depożitu fin abjad b'likwidu ċar u bla kulur jgħum fil-wiċċ jista' jidher waqt li s-siringa tkun maħżuna. Dan ma jfissirx li qed jithassar.

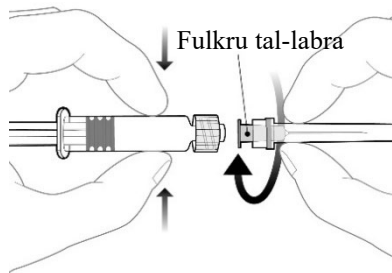
Il-kontenut tas-siringa għandu jiġi ċċekkjat viżwalment kemm qabel u wara li jithawwad għal xi partiċelli barranin u/jew xi dehra fiżika mhux normali qabel ma' jingħata. Jekk tkun osservata xi waħda minn dawn, il-vaċċin għandu jintrema.

Ħawwad il-vaċċin sew qabel tużah.

#### Istruzzjonijiet għas-siringa mimlija għal-lest



Żomm is-siringa miċ-ċilindru, mhux mill-plaġer.  
Holl l-għatu tas-siringa billi ddawru lejn ix-xellug.



Biex twahhal il-labra, qabbad il-fulukru mal-Adapter Luer Lock u dawwar sa kwart ta' dawra lejn il-lemin sakemm thossu jinghalaq.

Tiġbidx il-plaġer tas-siringa 'l barra miċ-ċilindru. Jekk jiġri hekk, tagħtix il-vaċċin.

### Kunjett

Depożitu fin abjad b'likwidu ċar u bla kulur jgħum fil-wiċċ jista' jidher waqt li l-kunjett ikun mahzun. Dan ma jfissirx li qed jithassar.

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi ċekkjat viżwalment kemm qabel kif ukoll wara li jithawwad għal xi frak barrani u/jew għal xi dehra fiżika mhux normali qabel ma jinghata. Jekk tkun osservata xi waħda minn dawn, il-vaċċin għandu jintrema.

Hawwad il-vaċċin sew qabel tużah.

### Kunjett b'hafna doži

Depożitu fin abjad b'likwidu ċar u bla kulur jgħum fil-wiċċ jista' jidher waqt li l-kunjett ikun mahzun. Dan ma jfissirx li qed jithassar.

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi ċekkjat viżwalment kemm qabel kif ukoll wara li jithawwad għal xi frak barrani u/jew għal xi dehra fiżika mhux normali qabel ma' jinghata. Jekk tkun osservata xi waħda minn dawn, il-vaċċin għandu jintrema.

Hawwad il-vaċċin sew qabel tużah.

Meta jintuża kunjett b'hafna doži, kull doża ta' 0.5 ml għandha tiġi b'd'labra u b'siringa sterilizzati; għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex ma jkunx hemm kontaminazzjoni tal-kontenut.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Siringa mimlija għal-lest

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

### Kunjett

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

### Kunjett b'hafna doži

EU/1/07/419/010

EU/1/07/419/011

EU/1/07/419/012

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2007.

Data tal-aħħar tiġdid: 17 Settembru 2012

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

JJ/XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

- **Hruġ tal-lott uffiċjali**

Skont l-Artiklu 114 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-ħruġ tal-lott uffiċjali għandu jsir minn laboratorju tal-istat jew laboratorju ieħor li jiġi magħżul għal dak il-ghan.

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KUNJETT B'DOŻA WAHDA, PAKKETTA TA' 1, 10, 100**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f'kunjett

Vaccin tal-Papillomavirus Uman [Tipi 16 u 18] (Rikombinanti, imsaħħaħ, adsorbit)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Doża waħda (0.5 ml) ikun fiha:

|                                           |                |
|-------------------------------------------|----------------|
| Proteina HPV tat-tip 16 LI <sup>1,2</sup> | 20 mikrogrammi |
| Proteina HPV tat-tip 18 LI <sup>1,2</sup> | 20 mikrogrammi |

<sup>1</sup>imsaħħaħ b'AS04 li fiha:

|                                                          |                |
|----------------------------------------------------------|----------------|
| 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>2</sup> | 50 mikrogrammi |
|----------------------------------------------------------|----------------|

|                                                                                |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <sup>2</sup> adsorbit fuq aluminium hydroxide, idratat, (Al(OH) <sub>3</sub> ) | total ta' 0.5 milligrammi Al <sup>3+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

Ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni

Kunjett wiehed

Doża waħda (0.5 ml)

10 kunjetti

10 doži x 1 (0.5 ml)

100 kunjett

100 doża x 1 (0.5 ml)

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu fil-muskoli

Hawwad sew qabel tużah

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ Tagħmlux fil-friża Aħżen fil-pakkett originali biex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/07/419/001 - pakkett ta' wieħed  
EU/1/07/419/002 - pakkett ta' 10  
EU/1/07/419/003 - pakkett ta' 100

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KUNJETT B'HAFNA DOŽI, PAKKETT TA' 1, 10, 100**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni, f'kontenitur b'hafna doži  
Vaċċin tal-Papillomavirus Uman [Tipi 16 u 18] (Rikombinanti, imsaħħaħ, adsorbit)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Doża waħda (0.5 ml) ikun fiha:

|                                                                                |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Proteina HPV tat-tip 16 LI <sup>1,2</sup>                                      | 20 mikrogrammi                             |
| Proteina HPV tat-tip 18 LI <sup>1,2</sup>                                      | 20 mikrogrammi                             |
| <sup>1</sup> imsaħħaħ b'AS04 li fih:                                           |                                            |
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>2</sup>              | 50 mikrogrammi                             |
| <sup>2</sup> adsorbit fuq aluminium hydroxide, idratat, (Al(OH) <sub>3</sub> ) | total ta' 0.5 milligrammi Al <sup>3+</sup> |

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate  
Ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni  
Kunjett b'hafna doži wieħed  
2 doži (1 ml)

10 kunjetti b'hafna doži  
10 x 2 doži (1 ml)

100 kunjett b'hafna doži  
100 x 2 doži (1 ml)

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu fil-muskoli  
Hawwad sew qabel tużah

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Użah immedjatament kif tifthu, jew fi żmien 6 sigħat jekk jinħażen fi friġġ.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ

Tagħmlux fil-frیża Ahżen fil-pakkett oriġinali biex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/07/419/010- pakkett ta' wiehed

EU/1/07/419/011 - pakkett ta' 10

EU/1/07/419/012 - pakkett ta' 100

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D</b> |
|---------------------------------------------|

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**  
**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST, BI JEW MINGHAJR LABRA, PAKKETT TA' 1, 10**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest  
Vaċċin Papillomavirus Uman [Tipi 16 u 18] (Rikombinanti, imsaħħaħ, adsorbit)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Doża waħda (0.5 ml) ikun fiha:

|                                           |                |
|-------------------------------------------|----------------|
| Proteina HPV tat-tip 16 LI <sup>1,2</sup> | 20 mikrogrammi |
| Proteina HPV tat-tip 18 LI <sup>1,2</sup> | 20 mikrogrammi |

<sup>1</sup>imsaħħaħ b'AS04 li fih:

|                                                                    |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>2</sup> | 50 mikrogrammi |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|

|                                                                                |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <sup>2</sup> adsorbit fuq aluminium hydroxide, idratat, (Al(OH) <sub>3</sub> ) | total ta' 0.5 milligrammi Al <sup>3+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate  
Ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest  
Siringa waħda mimlija għal-lest  
Doża waħda (0.5 ml)

10 siringi mimlija għal-lest  
10 doži x 1 (0.5 ml)

1 siringa mimlija għal-lest + labra waħda  
Doża waħda (0.5 ml)

10 siringi mimlija għal-lest + 10 labriet  
10 doži x 1 (0.5ml)

1 siringa mimlija għal-lest + 2 labriet  
Doża waħda (0.5ml)

10 siringi mimlija għal-lest + 20 labra  
10 doži x 1 (0.5ml)

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu fil-muskoli

Hawwad sew qabel tużah

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ  
Tagħmlux fil-friza  
Aħżen fil-pakkett oriġinali biex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/07/419/008 - pakkett ta' wiehed mingħajr labra  
EU/1/07/419/009 - pakkett ta' 10 mingħajr labra  
EU/1/07/419/004 - pakkett ta' 1 b'labra waħda  
EU/1/07/419/006 - pakkett ta' 10 b'10 labriet  
EU/1/07/419/005 - pakkett ta' 1 b'2 labriet  
EU/1/07/419/007 - pakkett ta' 10 b'20 labra

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>TIKKETTA TAL-KUNJETT B'DOŻA WAHDA</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Cervarix  
Suspensjoni għall-injezzjoni

I.M.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

Doża waħda (0.5 ml)

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>TIKKETTA TAL-KUNJETT B’HAFNA DOŻI</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Cervarix  
Suspensjoni għall-injezzjoni

I.M.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA’ KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA’ SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

2 doži (1 ml)

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Cervarix  
Suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest  
  
I.M.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

Doża waħda (0.5 ml)

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f'kunjett**

Vaċċin tal-Papillomavirus Uman [Tipi 16 u 18] (Rikombinanti, imsaħħah, adsorbit)

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi dan il-vaċċin peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. . Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Cervarix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Cervarix
3. Kif jingħata Cervarix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Cervarix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhum Cervarix u għalxiex jintuża**

Cervarix hu vaċċin maħsub biex jipprotegi minn età ta' 9 snin kontra mard ikkawżat mill-infezzjoni bil-Papillomaviruses (HPV).

Dan il-mard jinkludi:

- kanċer ċervikali (kanċer fl-għonq ta' l-utru i.e in-naħa t'isfel ta' l-utru) u kanċer anali,
- feriti ta' qabel il-kanċer tal-għonq tal-utru, vulvari, vaginali u anali (bidliet fiċ-ċelluli ġenitali jew anali b'riskju li jwasslu għal kanċer).

It-tipi ta' Papillomavirus Uman (HPV) li fiha t-tilqima (it-tipi 16 u 18 ta' HPV) huma l-każun ta' madwar 70% ta' kanċer tal-għonq tal-utru, 90% ta' kanċer anali, 70% tal-feriti ta' qabel il-kanċer fil-vulva u fil-vagina marbuta ma' HPV u 78% ta' leżjonijiet ta' qabel il-kanċer relatati mal-HPV tal-anus. Tipi oħra ta' HPV jistgħu ukoll jikkawżaw kanċer ano-ġenitali. Cervarix ma jipprotegi kontra t-tipi kollha ta' HPV.

Meta mara jew raġel jitlaqqam b'Cervarix, is-sistema immunitarja tal-ġisem (is-sistema ta' difiża naturali tal-ġisem) tipproduċi anti-korpi kontra t-tipi 16 u 18 ta' HPV.

Cervarix mhux infettiv u għalhekk ma jistax jikkawża xi mard relatat ma HPV.

Cervarix ma jintużax biex jikkura mard relatat ma' HPV li diġà jkun hemm fiż-żmien tat-tilqima.

Cervarix għandu jintuża skond il-linji gwida uffiċjali.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Cervarix**

#### **Cervarix m'għandux jingħata:**

- jekk inti allergika għal xi sustanza attiva jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Sinjali ta' reazzjoni allergika jistgħu ikunu raxx fil-ġilda, qtugħ ta' nifs u nefha fil-wieċ jew fl-ilsien.

#### **Twissijiet u prekawżonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tingħata Cervarix

- jekk għandek problema ta' fsada jew titbenġel mix-xejn.
- jekk għandek xi marda li tnaqqas ir-reżistenza tiegħek għall-infezzjoni bħal infezzjoni b'HIV
- jekk għandek infezzjoni qawwija b'deni għoli. Jista' jkun hemm bżonn li tilqima tithalla għal xi darb'ohra sakemm tgħaddi l-infezzjoni. Infezzjoni żgħira bħal riħ m'għandhiex tkun problema, iżda tajjeb li dejjem tkellem lit-tabib.

Hass hażin jista' jsehh (l-aktar fl-adolesxenti) wara, jew anki qabel, kull injezzjoni b'labra. Għalhekk għid lit-tabib jew lill-infermier jekk inti jew it-tifla tiegħek hasskom hażin b'injezzjoni preċedenti.

Cervarix, bħal vaċċini kollha, jista' ma jipproteġix għal kollox in-nies kollha li jkunu mlaqqma.

Cervarix ma jagħtix protezzjoni minn mard ikkawżat minn HPV tipi 16 jew 18 jekk dawn diġà jkunu infettati bil-Papillomavirus Uman tip 16 jew 18 fiż-żmien tal-vaċċinazzjoni.

Għalkemm il-vaċċinazzjoni tista' tipproteġi kontra l-kanċer ċervikali, din ma tissostitwix l-iscreening regolari ta' l-għonq ta' l-utru. Għandek tkompli miexi fuq il-parir tat-tabib tiegħek dwar il-htieġa ta' smear/Pap test u miżuri ohra ta' prevenzjoni u protezzjoni.

Billi Cervarix ma jipproteġix kontra t-tipi kollha tal-Papillomavirus Uman, għandhom ikomplu jittiehdu prekawzjonijiet appropjati kontra espożizzjoni għal HPV u mard li jittiehed sesswalment.

Cervarix ma jagħtix protezzjoni kontra mard ieħor mhux ikkawżat mill-Papillomavirus Uman.

### **Mediċini ohra u Cervarix**

Cervarix jista' jingħata flimkien ma' vaċċin booster li fih tahlita ta' difterite (d), tetnu (T) u soghla konvulsiva [aċċellulari] (pa) flimkien ma' jew mingħajr poljomelite inattivat (IPV), (vaċċini dTpa, dTpa-IPV), ma' vaċċin li fih tahlita tal-epatite A u l-epatite B (Twinrix) jew vaċċin tal-epatite B (Engerix B), jew ma' vaċċin konjugat tat-tossojde tat-tetnu tas-serogrupperi meningokokkali A, C, W-135, Y (MenACWY-TT), f'sit ta' injezzjoni separata (f'parti ohra ta' gismek, eż. d-driegħ l-ohra) waqt l-istess żjara tat-tabib.

Cervarix jista' ma jkunx effettiv daqs kemm mixtieq jekk jintuża ma' mediċini ohra li jrażżnu s-sistema immunitarja.

Fi provi kliniċi, kontraċettivi li jittiehdu mill-halq (e.g. il-pillola) ma naqqasux mill-protezzjoni li jagħti Cervarix.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina ohra, jew jekk reċentement haċt xi vaċċinazzjoni ohra.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila, jekk toħroġ tqila waqt il-kors tal-vaċċinazzjoni jew jekk qed tipprowa toħroġ tqila huwa rakkomandat li ttipposponi jew tinterrompi l-vaċċinazzjoni sa wara li tintemm it-tqala.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-vaċċin.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Cervarix mhux probabbli li jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew tuża magni. Madankollu, issuqx u thaddimx magni jekk ma thossokx tajjeb.

### **Cervarix fih is-sodium chloride**

Dan il-vaċċin fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### 3. Kif jinghata Cervarix

#### Kif jinghata l-vaċċin

It-tabib jew l-infermier jaghtik Cervarix bħala injezzjoni fil-muskolu tal-parti ta' fuq tad-driegħ.

#### Kemm jinghata

Cervarix huwa intenzjonat għall-użu minn 9 snin 'l fuq.

In-numru totali ta' injezzjonijiet li se tirċievi jiddependi mill-età tiegħek fil-ħin tal-ewwel injezzjoni:

Jekk ikollok bejn 9 u 14-il sena

Ser tirċievi 2 injezzjonijiet:

L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula

It-tieni injezzjoni: mogħtija bejn 5 xhur u 13-il xahar wara l-ewwel injezzjoni

Jekk ikollok minn 15-il sena 'l fuq

Ser tirċievi 3 injezzjonijiet:

L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula

It-tieni injezzjoni: xahar wara l-ewwel injezzjoni

It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

Jekk ikun hemm bżonn, l-iskeda tal-vaċċinazzjoni tista' tkun aktar flessibbli. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Huwa rakkommandat li meta Cervarix jinghata bħala l-ewwel doża, Cervarix (u mhux vaċċin ieħor kontra HPV) jibqa' jinghata biex jtkompla l-kors ta' vaċċinazzjoni.

Cervarix mhux irrakkommandat għall-użu f'età inqas minn 9 snin.

Il-vaċċin qatt m'għandu jinghata għol-vina.

#### Jekk taqbez doża

Huwa importanti li timxi fuq l-istruzzjonijiet tat-tabib jew l-infermier tiegħek dwar iż-żjarat li jkollok taġmel. Jekk tinsa tmur għand it-tabib meta kien imissek, hu l-parir tat-tabib.

Jekk ma taġmilx il-kors sħiħ tal-vaċċinazzjoni (żewġ jew tliet injezzjonijiet skont l-età tiegħek fil-ħin tal-vaċċinazzjoni), jista' ma jkollokx l-aħjar riżultat u protezzjoni mixtieqa mill-vaċċinazzjoni.

### 4. Effetti sekondarji possibli

Bħal kull mediċina oħra, dan il-vaċċin jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti mhux mixtieqa li seħħew waqt provi kliniċi b'Cervarix kienu kif ġej:

- ♦ Komuni hafna (effetti mhux mixtieqa li jistgħu iseħħu f'aktar minn 1 kull 10 doži ta' vaċċin):
  - uġiġħ jew skonfort fis-sit ta' l-injezzjoni
  - ħmura jew nefħa fis-sit ta' l-injezzjoni
  - uġiġħ ta' ras
  - uġiġħ fil-muskoli, dgħjufija jew nuqqas ta' saħħa fil-muskoli (li ma tkunx ġejja mill-eżerċizzju)

- għejja
- ◆ Komuni (effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru f'anqas minn 1 kull 10 iżda aktar minn 1 kull 100 doża ta' vaċċin).
  - sintomi gastrointestinali li jinkludu dardir, rimettar, dijarrea u uġiġħ ta' żaqq
  - ħakk, raxx u ħmura fil-ġilda, *hives* (urtikarja)
  - uġiġħ fil-ġogi
  - deni ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- ◆ Mhux komuni (effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru f'anqas minn 1 kull 100 iżda aktar minn 1 kull 1,000 doża ta' vaċċin):
  - infezzjoni fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq (infezzjoni ta' l-immieher, griżmejn jew trakea)
  - sturdament
  - reazzjonijiet oħra fis-sit ta' l-injezzjoni bħal xi għoqda iebsa, tnemnin jew titrix.

Effetti sekondarji li ġew irrappurtati waqt l-użu ta' Cervarix fis-suq jinkludu:

- reazzjonijiet allergiċi. Dawn jistgħu jingħarfu billi jkun hemm:
  - raxx bil-ħakk ta' l-idejn u s-saqajn,
  - nefha fl-għajnejn u fil-wieċ,
  - diffikultà biex tiegħu n-nifs jew biex tibla',
  - il-pressjoni tad-demem titbaxxa f' salt u tintilef minn sensik.
 Dawn ir-reazzjonijiet normalment isehħu qabel ma titlaq mill-klinika tat-tabib. Madankollu jekk it-tifel/tifla tiegħek jkollu xi wiehed minn dawn is-sintomi għandek issejjaħ lit-tabib tiegħek b'urgenza.
- nefha tal-glandoli fl-għonq, taħt id-driegħ u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq
- ħass ħażin xi kultant flimkien ma' rogħda u ebusija.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikolluk xi effett sekondarju, kellemlit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Cervarix

Żomm dan il-vaċċin fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Tużax dan il-vaċċin wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar

Aħżen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Tagħmlux fil-friza

Żommu fil-kaxxa oriġinali tiegħu biex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Cervarix

- Is-sustanzi attivi huma:

|                                                                 |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 16 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 18 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |

<sup>1</sup>Papillomavirus Uman = HPV

<sup>2</sup>imsahha b'AS04 li fih:

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

<sup>3</sup>adsorbit fuq aluminium hydroxide idratat, (Al(OH)<sub>3</sub>) total ta' 0.5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>Proteina L1 f'ghamla ta' particelli mhux infettivi qiishom virus (VLP's) prodotta bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti ta' DNA bl-użu ta' sistema ta' espressjoni Baculovirus li tuża ċelluli Hi-5 Rix4446 derivat mill-insett *Trichoplusia ni*.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride (NaCl), sodium dihydrogen phosphate dihydrate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Cervarix u l-kontenut tal-pakkett**

Suspensjoni għall-injezzjoni.

Cervarix hu suspensjoni bajda u mdardra.

Cervarix tista' ssibu f'kunjetta ta' doża waħda (0.5 ml) f'kaxxi ta' 1, 10 u 100.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370  
80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel. +359  
80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +36  
80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356  
80065004

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372  
8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385  
800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357  
80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371  
80205045

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +40  
800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386  
80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +421  
800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

## Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Cervarix għandu jingħata mill-aktar fis possibbli wara li jitneħħa mill-frigg. Madankollu, l-istabilità intweriet sa 3 ijiem meta mażzun barra mill-frigg f'temperaturi bejn 8°C u 25°C jew sa gurnata f'temperaturi bejn 25°C u 37°C. Jekk ma jintużax fl-aħħar ta' dan il-perjodu il-vaċċin għandu jintrema.

Depożitu fin abjad b'likwidu ċar u bla kulur jgħum fil-wiċċ jista' jidher waqt li s-siringa tkun mażżuna. Dan ma jfissirx li qed jithassar.

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi ċċekkjat viżwalment kemm qabel u wara li jiġihawwad għal xi partiċelli barranin u/jew xi dehra fiżika mhux normali qabel ma' jingħata. Jekk xi waħda minn dawn tkun osservata, armi l-vaċċin.

Hawwad il-vaċċin sew qabel tużah.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni, kontenitur b'hafna doži**

Vaċċin tal-Papillomavirus Uman [Tipi 16 u 18] (Rikombinanti, imsaħħah, adsorbit)

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi dan il-vaċċin peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. . Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Cervarix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Cervarix
3. Kif jingħata Cervarix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Cervarix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Cervarix u għalxiex jintuża**

Cervarix hu vaċċin maħsub biex jipprotegi minn età ta' 9 snin kontra mard ikkawżat mill-infezzjoni bil-Papillomaviruses (HPV).

Dan il-mard jinkludi:

- kanċer ċervikali (kanċer fl-għonq ta' l-utru i.e in-naħa t'isfel ta' l-utru) u kanċer anali,
- feriti ta' qabel il-kanċer tal-għonq tal-utru, vulvari, vaġinali u anali (bidliet fiċ-ċelluli ġenitali jew anali b'riskju li jwasslu għal kanċer).

It-tipi ta' Papillomavirus Uman (HPV) li fiha t-tilqima (it-tipi 16 u 18 ta' HPV) huma l-każun ta' madwar 70% tal-każi ta' kanċer tal-għonq tal-utru, 90% ta' kanċer anali, 70% tal-feriti ta' qabel il-kanċer fil-vulva u fil-vaġina marbuta ma' HPV u 78% ta' leżjonijiet ta' qabel il-kanċer relatati mal-HPV tal-anus. Tipi oħra ta' HPV jistgħu ukoll jikkawżaw kanċer ano-ġenitali. Cervarix ma jipproteġix kontra t-tipi kollha ta' HPV.

Meta mara jew raġel jitlaqqam b'Cervarix, is-sistema immunitarja tal-ġisem (is-sistema ta' difiża naturali tal-ġisem) tipproduċi anti-korpi kontra t-tipi 16 u 18 ta' HPV.

Cervarix mhux infettiv u għalhekk ma jistax jikkawża xi mard relatat ma HPV.

Cervarix ma jintużax biex jikkura mard relatat ma' HPV li diġà jkun hemm fiż-żmien tal-vaċċinazzjoni

Cervarix għandu jintuża skond il-linji gwida uffiċjali.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Cervarix**

#### **Cervarix m'għandux jingħata:**

- jekk inti allergika għal xi sustanza attiva jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Sinjali ta' reazzjoni allergika jistgħu ikunu raxx fil-ġilda, qtugħ ta' nifs u nefha fil-wieċ jew fl-ilsien.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tinghata Cervarix

- jekk għandek problema ta' fsada jew titbenġel mix-xejn.
- jekk għandek xi marda li tnaqqas ir-reżistenza tieghek għall-infezzjoni bħal infezzjoni b'HIV.
- jekk għandek infezzjoni qawwiya b'deni għoli. Jista' jkun hemm bżonn li l-vaċċinazzjoni tithalla għal xi darb'ohra sakemm tgħaddi l-infezzjoni. Infezzjoni żgħira bħal rih m'għandhiex tkun problema, iżda tajjeb li dejjem tkellem lit-tabib.

Hass hażin jista' jsehh (l-aktar fl-adolessenti) wara, jew anki qabel, kull injezzjoni b'labra. Għalhekk għid lit-tabib jew lill-infermier jekk inti jew it-tifla tieghek hasskom hażin b'injezzjoni preċedenti.

Cervarix, bħal vaċċini kollha, jista' ma jipproteġix għal kollox in-nies kollha li jkunu vaċċinati.

Cervarix ma jagħtix protezzjoni minn mard ikkawżat minn HPV tipi 16 jew 18 jekk dawn diġà jkunu infettati bil-Papillomavirus Uman tip 16 jew 18 fiż-żmien tal-vaċċinazzjoni.

Għalkemm il-vaċċinazzjoni tista' tipproteġi kontra l-kanċer ċervikali, din ma tissostitwix l-iscreening regolari ta' l-għonq ta' l-utru. Għandek tkompli miexi fuq il-parir tat-tabib tieghek dwar il-ħtieġa ta' smear/Pap test u miżuri ohra ta' prevenzjoni u protezzjoni.

Billi Cervarix ma jipproteġix kontra t-tipi kollha tal-Papillomavirus Uman, għandhom ikomplu jittieħdu prekawzjonijiet appropjati kontra espożizzjoni għal HPV u mard li jittieħed sesswalment.

Cervarix ma jagħtix protezzjoni kontra mard ieħor mhux ikkawżat mill-Papillomavirus Uman.

### **Mediċini ohra u Cervarix**

Cervarix jista' jinghata flimkien ma' vaċċin booster li fih tahlita ta' difterite (d), tetnu (T) u soġħla konvulsiva [aċċellulari] (pa) flimkien ma' jew mingħajr poljomelite inattivat (IPV), (vaċċini dTpa, dTpa-IPV), ma' vaċċin li fih tahlita tal-epatite A u l-epatite B (Twinrix) jew vaċċin tal-epatite B (Engerix B), jew ma' vaċċin konjugat tat-tossojd tat-tetnu tas-serograppi meningokokkali A, C, W-135, Y (MenACWY-TT), f'sit ta' injezzjoni separata (f'parti ohra ta' ġismek, eż. d-driegħ l-ohra) waqt l-istess żjara tat-tabib.

Cervarix jista' ma jkunx effettiv daqs kemm mixtieq jekk jintuża ma' mediċini ohra li jrażżnu s-sistema immunitarja.

Fi provi kliniċi, kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq (e.g. il-pillola) ma naqqasux mill-protezzjoni li jagħti Cervarix.

Għid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra, jew jekk reċentement ħadt xi vaċċinazzjoni ohra.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila, jekk toħroġ tqila waqt il-kors tal-vaċċinazzjoni jew jekk qed tipprowa toħroġ tqila huwa rakkomandat li tipposponi jew tinterrompi l-vaċċinazzjoni sa wara li tintemm it-tqala.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tatt-tabib tieghek qabel tiehu dan il-vaċċin.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Cervarix mhux probabbli li jaffettwa l-ħila tieghek biex issuq jew tuża magni. Madankollu, issuqx u thaddimx magni jekk ma thossokx tajjeb.

### **Cervarix fih is-sodium chloride**

Dan il-vaċċin fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### 3. Kif jinghata Cervarix

#### Kif jinghata l-vaċċin

It-tabib jew l-infermier jagħtik Cervarix bħala injezzjoni fil-muskolu tal-parti ta' fuq tad-driegħ.

#### Kemm jinghata

Cervarix huwa intenzjonat għall-użu minn 9 snin 'l fuq.

In-numru totali ta' injezzjonijiet li se tirċievi jiddependi mill-età tiegħek fil-ħin tal-ewwel injezzjoni:

#### Jekk ikollok bejn 9 u 14-il sena

Ser tirċievi 2 injezzjonijiet:

L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula

It-tieni injezzjoni: mogħtija bejn 5 xhur u 13-il xahar wara l-ewwel injezzjoni

#### Jekk ikollok minn 15-il sena 'l fuq

Ser tirċievi 3 injezzjonijiet:

L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula

It-tieni injezzjoni: xahar wara l-ewwel injezzjoni

It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

Jekk ikun hemm bżonn, l-iskeda tal-vaċċinazzjoni tista' tkun aktar flessibbli. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Huwa rakkommandat li meta Cervarix jinghata bħala l-ewwel doża, Cervarix (u mhux vaċċin ieħor kontra HPV) jibqa' jinghata biex jtkompla l-kors ta' vaċċinazzjoni.

Cervarix mhux irrakkommandat għall-użu f'età inqas minn 9 snin.

Il-vaċċin qatt m'għandu jinghata ġol-vina.

#### Jekk taqbez doża

Huwa importanti li timxi fuq l-istruzzjonijiet tat-tabib jew l-infermier tiegħek dwar iż-żjarat li jkollok tagħmel. Jekk tinsa tmur għand it-tabib meta kien imissek, hu l-parir tat-tabib.

Jekk ma tagħmilx il-kors sħiħ tal-vaċċinazzjoni (żewġ jew tliet injezzjonijiet skont l-età tiegħek fil-ħin tal-vaċċinazzjoni), jista' ma jkollokx l-aħjar riżultat u protezzjoni mixtieqa mill-vaċċinazzjoni.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, dan il-vaċċin jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti mhux mixtieqa li sehħew waqt provi kliniċi b'Cervarix kienu kif ġej:

- ♦ Komuni hafna (effetti mhux mixtieqa li jistgħu isehħu f'aktar minn 1 kull 10 doži ta' vaċċin):
  - ugiġh jew skonfort fis-sit ta' l-injezzjoni
  - ħmura jew nefħa fis-sit ta' l-injezzjoni

- uġiġh ta' ras
  - uġiġh fil-muskoli, dgħjufija jew nuqqas ta' saħħa fil-muskoli (li ma tkunx ġejja mill-eżerċizzju)
  - għejja
- ◆ Komuni (effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru f'anqas minn 1 kull 10 iżda aktar minn 1 kull 100 doża ta' vaċċin).
- sintomi gastrointestinali li jinkludu dardir, rimettar, dijarrea u uġiġh ta' żaqq
  - ħakk, raxx u ħmura fil-ġilda, *hives* (urtikarja)
  - uġiġh fil-ġogi
  - deni ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- ◆ Mhux komuni (effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru f'anqas minn 1 kull 100 iżda aktar minn 1 kull 1,000 doża ta' vaċċin):
- infezzjoni fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq (infezzjoni ta' l-immieher, griżmejn jew trakea)
  - sturdament
  - reazzjonijiet oħra fis-sit ta' l-injezzjoni bħal xi għoqda iebsa, tnemnin jew titrix.

Effetti sekondarji li ġew irrappurtati waqt l-użu ta' Cervarix fis-suq jinkludu:

- reazzjonijiet allergiċi. Dawn jistgħu jingħarfu billi jkun hemm:  
raxx bil-ħakk ta' l-idejn u s-saqajn,  
nefha fl-għajnejn u fil-wieċ,  
diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla',  
il-pessjoni tad-demmi titbaxxa f'salt u tintilef minn sensik.  
Dawn ir-reazzjonijiet normalment isehħu qabel ma titlaq mill-klinika tat-tabib. Madankollu jekk it-tifel/tifla tiegħek jkollu xi wieħed minn dawn is-sintomi għandek issejjaħ lit-tabib tiegħek b'urġenza.
- nefha tal-glandoli fl-għonq, taħt id-driegħ u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq
- ħass ħazin xi kultant flimkien ma' roġħda u ebusija.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellemlit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Cervarix

Żomm dan il-vaċċin fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax dan il-vaċċin wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

Aħżen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Tagħmlux fil-frizja

Żommu fil-kaxxa oriġinali tiegħu biex tilqa' mid-dawl.

Huwa rakkomandat li jintuża immedjatement kif jinfetah. Jekk ma jintużax immedjatement, il-vaċċin għandu jinħażen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Jekk ma jintużax fi żmien 6 sigħat għandu jintrema.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Cervarix

- Is-sustanzi attivi huma:

|                                                                 |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 16 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 18 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |

<sup>1</sup>Papillomavirus Uman = HPV

<sup>2</sup>imsaħħah b'AS04 li fih:

|                                                                    |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| 3- <i>O</i> -desacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>3</sup> | 50 mikrogrammi |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|

|                                                                               |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <sup>3</sup> adsorbit fuq aluminium hydroxide idratat, (Al(OH) <sub>3</sub> ) | total ta' 0.5 milligrammi Al <sup>3+</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

<sup>4</sup>Proteina L1 f'għamla ta' particelli mhux infettivi qishom virus (VLP's) prodotta bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti ta' DNA bl-użu ta' sistema ta' espressjoni Baculovirus li tuża ċelluli Hi-5 Rix4446 derivat mill-insett *Trichoplusia ni*.

- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride (NaCl), sodium dihydrogen phosphate dihydrate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) u ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Cervarix u l-kontenut tal-pakkett

Suspensjoni għall-injezzjoni.

Cervarix hu suspensjoni bajda u mdardra.

Cervarix tista' ssibu f'kunjetta ta' 2 doži (1 ml) f'kaxxi ta' 1, 10 u 100.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370  
80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel. +359  
80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +36  
80088309

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372  
8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385  
800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357  
80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371  
80205045

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356  
80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +40  
800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386  
80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: + 421  
800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

## **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

### **Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Cervarix għandu jingħata mill-aktar fis possibbli wara li jitneħħa mill-frigġ. Madankollu, l-istabilità intweriet sa 3 ijiem meta mażzun barra mill-frigġ f'temperaturi bejn 8°C u 25°C jew sa ġurnata f'temperaturi bejn 25°C u 37°C. Jekk ma jintużax fl-ahhar ta' dan il-perjodu il-vaċċin għandu jintrema.

Depożitu fin abjad b'likwidu ċar u bla kulur jgħum fil-wiċċ jista' jidher waqt li s-siringa tkun mażżuna. Dan ma jfissirx li qed jithassar.

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi ċċekkjat viżwalment kemm qabel u wara li jithawwad għal xi partiċelli barranin u/jew xi dehra fiżika mhux normali qabel ma' jingħata. Jekk xi waħda minn dawn tkun osservata, armi l-vaċċin.

Hawwad il-vaċċin sew qabel tużah.

Meta jintuża kontenitur b'hafna dozi, kull doża ta' 0.5 ml għandha tingħibed b'labra u siringa sterilizzati; għandhom jittieħdu prekawzjonijiet biex ma jkunx hemm kontaminazzjoni tal-kontenut.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Cervarix, suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest**

Vaċċin tal-Papillomavirus Uman [Tipi 16 u 18] (Rikombinanti, imsaħħah, adsorbit)

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi dan il-vaċċin peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. . Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Cervarix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Cervarix
3. Kif jingħata Cervarix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Cervarix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhum Cervarix u għalxiex jintuża**

Cervarix hu vaċċin maħsub biex jipproteġi nisa b'età minn 9 snin kontra mard ikkawżat mill-infezzjoni bil-Papillomaviruses (HPV).

Dan il-mard jinkludi:

- kanċer ċervikali (kanċer fl-għonq ta' l-utru i.e in-naħa t'isfel ta' l-utru) u kanċer anali,
- feriti ta' qabel il-kanċer tal-għonq tal-utru, vulvari, vaginali u anali (bidliet fiċ-ċelluli ġenitali jew anali b'riskju li jwasslu għal kanċer).

It-tipi ta' Papillomavirus Uman (HPV) li fiha t-tliqima (it-tipi 16 u 18 ta' HPV) huma l-każun ta' madwar 70% ta' kanċer tal-għonq tal-utru, 90% ta' kanċer anali, 70% tal-feriti ta' qabel il-kanċer fil-vulva u fil-vagina marbuta ma' HPV u 78% ta' leżjonijiet ta' qabel il-kanċer relatati mal-HPV tal-anus. Tipi oħra ta' HPV jistgħu ukoll jikkawżaw kanċer ano-ġenitali. Cervarix ma jipproteġix kontra t-tipi kollha ta' HPV.

Meta mara jew raġel jitlaqqam b'Cervarix, is-sistema immunitarja tal-ġisem (is-sistema ta' difiża naturali tal-ġisem) tipproduċi anti-korpi kontra t-tipi 16 u 18 ta' HPV.

Cervarix mhux infettiv u għalhekk ma jistax jikkawża xi mard relatat ma HPV.

Cervarix ma jintużax biex jikkura mard relatat ma' HPV li diġà jkun hemm fiż-żmien tal-vaċċinazzjoni

Cervarix għandu jintuża skond il-linji gwida uffiċjali.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Cervarix**

#### **Cervarix m'għandux jingħata**

- jekk inti allergika għal xi sustanza attiva jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Sinjali ta' reazzjoni allergika jistgħu ikunu raxx fil-ġilda, qtugħ ta' nifs u neġha fil-wieċ jew fl-ilsien.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tinghata Cervarix

- jekk ghandek problema ta' fsada jew titbengel mix-xejn.
- jekk ghandek xi marda li tnaqqas ir-reżistenza tieghek għall-infezzjoni bħal infezzjoni b'HIV.
- jekk ghandek infezzjoni qawwija b'deni għoli. Jista' jkun hemm bżonn li l-vaċċinazzjoni tithalla għal xi darb'ohra sakemm tgħaddi l-infezzjoni. Infezzjoni żgħira bħal rih m'għandhiex tkun problema, iżda tajjeb li dejjem tkellem lit-tabib.

Hażin jista' jsehh (l-aktar fl-adolesxenti) wara, jew anki qabel, kull injezzjoni b'labra. Għalhekk għid lit-tabib jew lill-infermier jekk inti jew it- tifla tieghek hażin b'injezzjoni preċedenti.

Cervarix, bħal vaċċini kollha, jista' ma jipproteġix għal kollox in-nies kollha li jkunu vaċċinati.

Cervarix ma jagħtix protezzjoni minn mard ikkawżat minn HPV tipi 16 jew 18 jekk dawn diġà jkunu infettati bil-Papillomavirus Uman tip 16 jew 18 fiż-żmien tal-vaċċinazzjoni.

Għalkemm il-vaċċinazzjoni tista' tipproteġi kontra l-kanċer ċervikali, din ma tissostitwix l-iscreening regolari ta' l-għonq ta' l-utru. Għandek tkompli miexi fuq il-parir tat-tabib tieghek dwar il-ħtieġa ta' smear/Pap test u miżuri ohra ta' prevenzjoni u protezzjoni.

Billi Cervarix ma jipproteġix kontra t-tipi kollha tal-Papillomavirus Uman, għandhom ikomplu jittieħdu prekawzjonijiet appropjati kontra espożizzjoni għal HPV u mard li jittieħed sesswalment.

Cervarix ma jagħtix protezzjoni kontra mard ieħor mhux ikkawżat mill-Papillomavirus Uman.

## **Mediċini ohra u Cervarix**

Cervarix jista' jinghata flimkien ma' vaċċin booster li fih tahlita ta' difterite (d), tetnu (T) u soġħla konvulsiva [aċċellari] (pa) flimkien ma' jew minghajr poljomelite inattivat (IPV), (vaċċini dTpa, dTpa-IPV), ma' vaċċin li fih tahlita tal-epatite A u l-epatite B (Twinrix) jew vaċċin tal-epatite B (Engerix B), jew ma' vaċċin konjugat tat-tosoġd tat-tetnu tas-serograppi meningokokkali A, C, W-135, Y (MenACWY-TT), f'sit ta' injezzjoni separata (f'parti ohra ta' gismek, eż. d-driegħ l-ohra) waqt l-istess żjara tat-tabib.

Cervarix jista' ma jkunx effettiv daqs kemm mixtieq jekk jintuża ma' mediċini ohra li jrażżnu s-sistema immunitarja.

Fi provi kliniċi, kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq (e.g. il-pillola) ma naqqasux mill-protezzjoni li jagħti Cervarix.

Għid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra, jew jekk reċentement ħadt xi vaċċinazzjoni ohra.

## **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila, jekk toħroġ tqila waqt il-kors tal-vaċċinazzjoni jew jekk qed tipprowa toħroġ tqila huwa rakkomandat li tipposponi jew tinterrompi l-vaċċinazzjoni sa wara li tintemm it-tqala.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tatt-tabib tieghek qabel tiehu dan il-vaċċin.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Cervarix mhux probabbli li jaffettwa l-hila tieghek biex issuq jew tuża magni. Madankollu, issuqx u thaddimx magni jekk ma thossokx tajjeb.

## **Cervarix fih is-sodium chloride**

Dan il-vaċċin fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### 3. Kif jinghata Cervarix

#### Kif jinghata l-vaċċin

It-tabib jew l-infermier jaghtik Cervarix bħala injezzjoni fil-muskolu tal-parti ta' fuq tad-driegħ.

#### Kemm jinghata

Cervarix huwa intenzjonat għall-użu minn 9 snin 'l fuq.

In-numru totali ta' injezzjonijiet li se tirċievi jiddependi mill-età tiegħek fil-ħin tal-ewwel injezzjoni:

Jekk ikollok bejn 9 u 14-il sena

Ser tirċievi 2 injezzjonijiet:

L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula

It-tieni injezzjoni: tingħata bejn 5 xhur u 13-il xahar wara l-ewwel injezzjoni

Jekk ikollok minn 15-il sena 'l fuq

Ser tirċievi 3 injezzjonijiet:

L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula

It-tieni injezzjoni: xahar wara l-ewwel injezzjoni

It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

Jekk ikun hemm bżonn, l-iskeda tal-vaċċinazzjoni tista' tkun aktar flessibbli. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Huwa rakkommandat li meta Cervarix jingħata bħala l-ewwel doża, Cervarix (u mhux vaċċin ieħor kontra HPV) jibqa' jingħata biex jtkompla l-kors ta' vaċċinazzjoni.

Il-vaċċin qatt m'għandu jingħata ġol-vina.

Cervarix mhux irrakkommandat għall-użu f'età inqas minn 9 snin.

#### Jekk taqbez doża

Huwa importanti li timxi fuq l-istruzzjonijiet tat-tabib jew l-infermier tiegħek dwar iż-żjarat li jkollok taġġmel. Jekk tinsa tmur għand it-tabib meta kien imissek, hu l-parir tat-tabib.

Jekk ma tagħmilx il-kors sħiħ tal-vaċċinazzjoni (żewġ jew tliet injezzjonijiet skont l-età tiegħek fil-ħin tal-vaċċinazzjoni), jista' ma jkollokx l-aħjar riżultat u protezzjoni mixtieqa mill-vaċċinazzjoni.

### 4. Effetti sekondarji possibli

Bhal kull medicina oħra, dan il-vaċċin jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti mhux mixtieqa li sehhew waqt provi kliniċi b'Cervarix kienu kif ġej:

- ♦ Komuni hafna (effetti mhux mixtieqa li jistgħu isehħu f'aktar minn 1 kull 10 dozi ta' vaċċin): uġiġħ jew skonfort fis-sit ta' l-injezzjoni, ħmura jew neħħa fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-muskoli, dgħjufija jew nuqqas ta' saħħa fil-muskoli (li ma tkunx ġejja mill-eżerċizzju), għeja

- ◆ Komuni (effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru f'anqas minn 1 kull 10 iżda aktar minn 1 kull 100 doża ta' vaċċin): sintomi gastrointestinali li jinkludu dardir, rimettar, dijarrea u uġiġħ ta' żaqq, ħakk, raxx u ħmura fil-gilda, hives (urtikarja), uġiġħ fil-gogi, deni ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- ◆ Mhux komuni (effetti mhux mixtieqa li jistgħu jiġru f'anqas minn 1 kull 100 iżda aktar minn 1 kull 1,000 doża ta' vaċċin): infezzjoni fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq (infezzjoni tal-imnieher, griżmejn jew trakea), sturdament, reazzjonijiet oħra fis-sit tal-injezzjoni bħal xi għoqda iebša, tnefnin jew titrix.

Effetti sekondarji li ġew irrappurtati waqt l-użu ta' Cervarix fis-suq jinkludu:

- reazzjonijiet allergiċi. Dawn jistgħu jingħarfu billi jkun hemm:  
rass bil-ħakk ta' l-idejn u s-saqajn,  
nefha fl-għajnejn u fil-wieċ,  
diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla',  
il-pessjoni tad-demem titbaxxa f'salt u tintilef minn sensik.  
Dawn ir-reazzjonijiet normalment isehħu qabel ma titlaq mill-klinika tat-tabib. Madankollu jekk it-tifel/tifla tiegħek jkollu xi wiehed minn dawn is-sintomi għandek issejjaħ lit-tabib tiegħek b'urġenza.
- nefha tal-glandoli fl-għonq, taħt id-driegħ u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq
- ħass ħazin xi kultant flimkien ma' roġħda u ebusija.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellemlit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Cervarix

Żomm dan il-vaċċin fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax dan il-vaċċin wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar

Aħzen fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Tagħmlux fil-frیža

Żommu fil-kaxxa oriġinali tiegħu biex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Cervarix

- Is-sustanzi attivi huma:

|                                                                 |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 16 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |
| Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-tip 18 LI <sup>2,3,4</sup> | 20 mikrogrammi |

<sup>1</sup>Papillomavirus Uman = HPV

<sup>2</sup>imsaħħaħ b'AS04 li fih:

|                                                          |                |
|----------------------------------------------------------|----------------|
| 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>3</sup> | 50 mikrogrammi |
|----------------------------------------------------------|----------------|

<sup>3</sup>adsorbit fuq aluminium hydroxide idratat, (Al(OH)<sub>3</sub>)

total ta' 0.5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>Proteina L1 f'ghamla ta' particelli mhux infettivi qieshom virus (VLP's) prodotta bl-użu ta' teknoloġija rikombinanti ta' DNA bl-użu ta' sistema ta' espressjoni Baculovirus li tuża ċelluli Hi-5 Rix4446 derivat mill-insett *Trichoplusia ni*.

- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride (NaCl), sodium dihydrogen phosphate dihydrate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O) u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Cervarix u l-kontenut tal-pakkett**

Suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest.

Cervarix hija suspensjoni bajda u mdardra.

Cervarix tista' ssibu f'siringa b'doża waħda mimlija għal-lest bi jew mingħajr labar separati, daqsijiet tal-pakketti ta' 1 u 10.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +370  
80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +36  
80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +356  
80065004+

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: +31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +372  
8002640

Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +385  
800787089

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +40  
800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +386  
80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel.: +421  
800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SATηλ: +357  
80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SATel: +371  
80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44(0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

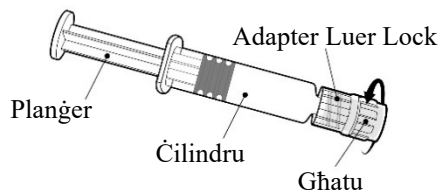
Cervarix għandu jingħata mill-aktar fis possibbli wara li jitneħħa mill-frigġ. Madankollu, l-istabilità intweriet sa 3 ijiem meta maħżun barra mill-frigġ f'temperaturi bejn 8°C u 25°C jew sa għurnata f'temperaturi bejn 25°C u 37°C. Jekk ma jintużax fl-aħħar ta' dan il-perjodu il-vaċċin għandu jintrema.

Depożitu fin abjad b'likwidu ċar u bla kulur tgħum fil-wiċċ jista' jidher waqt li s-siringa tkun maħżuna. Dan ma jfissirx li qed jithassar.

Il-kontenut tas-siringa għandu jiġi cċekkjat viżwalment kemm qabel u wara li jithawwad għal xi partiċelli barranin u/jew xi dehra fiżika mhux normali qabel ma' jingħata. Jekk xi waħda minn dawn tkun osservata, armi l-vaċċin.

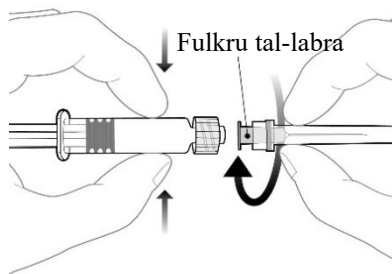
Hawwad il-vaċċin sew qabel tużah.

#### Istruzzjonijiet għas-siringa mimlija għal-lest



Żomm is-siringa miċ-ċilindru, mhux mill-plaġer.

Holl l-għatu tas-siringa billi ddawru lejn ix-xellug.



Biex twahħal il-labra, qabbad il-fulkru mal-Adapter Luer Lock u dawwar sa kwart ta' dawra lejn il-lemin sakemm thossu jingħalaq.

Tigbidx il-plaġer tas-siringa 'l barra miċ-ċilindru. Jekk jiġri hekk, tagħtix il-vaċċin.

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.