

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil, suspension til injektion.

Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

Human papillomavirus ¹ type 6 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram
Human papillomavirus ¹ type 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human papillomavirus ¹ type 16 L1 protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Human papillomavirus = HPV

² L1 protein i form af viruslignende partikler produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3G-5 (stamme 1895)) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphat-sulfat-adjuvans (225 mikrogram Al)

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension til injektion.

Før omrystning kan Gardasil fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald). Når Gardasil omrystes grundigt, bliver den til en hvid, uklar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gardasil er en vaccine til brug fra 9 års alderen til forebyggelse af:

- præmaligne, genitale læsioner (cervikale, vulvale og vaginale) og cervixcancer kausalt relateret til visse onkogene typer af human papillomavirus (HPV).
- kondylomer (condyloma acuminata) kausalt relateret til specifikke HPV-typer.

Se afsnit 4.4 og 5.1 for vigtig information om de data, der understøtter denne indikation.

Gardasil skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den primære vaccinationsserie består af 3 separate 0,5 ml doser, der bliver indgivet i henhold til følgende plan: 0, 2, 6 måneder.

Hvis det ikke er muligt at følge den givne tidsplan, skal den anden dosis indgives mindst en måned efter den først dosis, og den tredje dosis skal indgives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser skal gives inden for en periode på 1 år.

Behovet for en booster-dosis er ikke blevet bestemt.

Det anbefales, at personer, som har fået Gardasil som første dosis, fuldender hele 3-dosis vaccinationsprogrammet med Gardasil (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population: Gardasils sikkerhed og virkning hos børn under 9 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Indgivelsesmåde

Vaccinen skal gives som intramuskulær injektion. Det foretrukne injektionssted er i regio deltoidea på overarmen eller i det øvre anterolaterale område på låret.

Gardasil må ikke injiceres intravaskulært. Hverken subkutan eller intradermal indgivelse er blevet undersøgt. Disse indgivelsesmetoder kan derfor ikke anbefales (Se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller de anvendte hjælpestoffer.

Personer, som udvikler symptomer, der indikerer overfølsomhed, efter at have modtaget en dosis Gardasil, bør ikke modtage yderligere doser Gardasil.

Indgivelse af Gardasil skal udsættes hos personer, der lider af akut sygdom med feber. En mild infektion såsom mild øvre luftvejsinfektion eller let feber er dog ikke en kontraindikation for vaccination.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Beslutningen om at vaccinere den enkelte bør ske under hensyntagen til risiko for tidligere eksponering for HPV og potentielle fordele ved vaccination.

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling være umiddelbart tilgængelig for det tilfælde, at der opstår sjældne anafylaktiske reaktioner efter indgivelse af vaccinen.

Synkope (besvimelse) til tider ledsaget af fald kan forekomme inden eller efter alle vaccinationer, især hos teenagere, som en psykogen reaktion på injektionen. Denne kan være ledsaget af adskillige neurologiske symptomer, såsom forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og toniske-kloniske kramper under opvågningen. Derfor skal den vaccinerede overvåges nøje i cirka 15 minutter efter indgivelse af vaccinen. Det er vigtigt at træffe sikkerhedsforanstaltninger for at undgå kvæstelser ved besvimelse.

Ligesom med andre vacciner vil vaccination med Gardasil ikke nødvendigvis yde beskyttelse til alle vaccinemodtagere.

Gardasil vil kun yde beskyttelse imod sygdomme, som skyldes HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 og i en begrænset udstrækning imod sygdomme forårsaget af visse relaterede HPV-typer (se pkt. 5.1). Derfor bør relevante forebyggende forholdsregler imod seksuelt overførte sygdomme fortsat tages.

Gardasil er udelukkende beregnet til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke blevet påvist, at Gardasil har en terapeutisk effekt. Vaccinen er derfor ikke indiceret til behandling af cancer i livmoderhalsen, high-grade dysplastiske læsioner i cervix, vulva, vagina eller kondylomer. Den er heller ikke beregnet til forebyggelse af progression af andre manifesterede HPV-relaterede læsioner.

Gardasil forebygger ikke læsioner, forårsaget af en vaccine-HPV-type, hos personer inficeret med denne HPV-type på vaccinationstidspunktet (se pkt. 5.1).

Brugen af Gardasil hos voksne kvinder bør ske under hensyntagen til geografiske variationer i forekomsten af forskellige HPV-typer.

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig cervikal screening. Eftersom ingen vaccine er 100 % effektiv, og Gardasil ikke vil yde beskyttelse mod alle HPV typer eller mod eksisterende HPV-infektioner, er rutinemæssig cervikal screening fortsat af yderste vigtighed og skal udføres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Vaccinens sikkerhed og immunogenicitet er vurderet hos personer i alderen fra 7 til 12 år, som var inficeret med humant immundefektvirus (hiv) (se pkt. 5.1). Personer med svækket immunforsvar kan have reduceret antistofrespons på aktiv immunisering. Dette gælder, uanset om det svækkede immunforsvar skyldes kraftig immunsuppressiv terapi, en genetisk defekt, eller andre årsager.

Denne vaccine bør gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller koagulationsforstyrrelser, da der kan opstå blødning efter en intramuskulær indgivelse i disse personer.

Beskyttelsens varighed er for tiden ikke kendt. Der er blevet observeret beskyttende effekt i 4,5 år efter gennemførelse af 3-dosisserien. Opfølgingsstudier over længere tid pågår (se pkt. 5.1).

Der findes ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller effekt, der kan understøtte, at Gardasil skiftes ud med andre HPV-vacciner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I samtlige kliniske studier blev personer, som havde modtaget immunoglobulin eller produkter afledt af blod i 6 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

Anvendelse med andre vacciner

Indgivelse af Gardasil samtidigt (men, i tilfælde af vacciner til injektion, på forskellige injektionssteder) med hepatitis B (rekombinant) vaccine forstyrrede ikke immunresponsen over for HPV-typerne. Serobeskyttelsesforholdet (andelen af personer der når et serobeskyttende niveau anti-HBs > 10 mIE/ml) var upåvirket (96,5 % ved samtidig vaccination, og 97,5 % ved hepatitis B vaccine alene). Anti-HBs geometrisk antistofmiddeltitre var lavere ved co-administration. Den kliniske betydning heraf kendes dog ikke.

Gardasil kan indgives samtidig med en kombineret boostervaccine indeholdende difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [acellulær, komponent] (aP) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (TdaP, Td-IPV, TdaP-IPV vacciner)) uden betydende interferens i antistofresponsen mod nogen af vaccinekomponenterne. Dog sås en tendens til lavere anti-HPV GMT i gruppen med samtidig indgivelse. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke. Dette er baseret på resultaterne fra et klinisk studie, hvor en kombineret TdaP-IPV-vaccine blev indgivet samtidig med den første dosis Gardasil (se pkt. 4.8).

Samtidig indgivelse af Gardasil med andre vacciner end de herover anførte, er ikke blevet undersøgt.

Anvendelse med hormonale kontraceptionsmidler

I kliniske studier brugte 57,5 % af kvinderne i alderen 16 til 26 år og 31,2 % af kvinderne i alderen 24 til 45 år, der fik Gardasil, hormonale kontraceptionsmidler i vaccinationsperioden. Brug af hormonale antikontrceptionsmidler lod ikke til at påvirke immunresponsen over for Gardasil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført specifikke studier af vaccinen hos gravide kvinder. I løbet af den kliniske

udvikling forud for godkendelsen rapporterede 3.819 kvinder (vaccine = 1.894, placebo = 1.925) imidlertid mindst ét tilfælde af graviditet. Der var ingen signifikant forskel i typen af medfødte misdannelser eller i hyppigheden af graviditeter med komplikationer hos personer, der fik Gardasil, og personer, der fik placebo. Disse data for gravide kvinder (flere end 1.000 kvinder eksponeret) indikerer hverken misdannelser eller føto/neonatal toksicitet.

Data på Gardasil indgivet under graviditet indikerede ingen sikkerhedsrisiko. Disse data er dog ikke tilstrækkelige til at anbefale brug af Gardasil under graviditet. Vaccination bør udsættes til graviditeten er afsluttet.

Amning

I de kliniske studier fik ammende mødre Gardasil eller placebo i løbet af vaccinationsperioden. Andelen af bivirkninger/uønskede hændelser hos moderen og det ammede barn var sammenlignelige for vaccinegruppen og placebogruppen. Endvidere var vaccine-immunogeniciteten sammenlignelig blandt ammende mødre og kvinder, der ikke ammede i forbindelse med indgivelsen af vaccinen.

Gardasil kan derfor bruges under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige påvirkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der blev ikke observeret nogen effekt på fertiliteten hos hanrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

A. Oversigt over sikkerhedsprofilen

I 7 kliniske studier (6 placebo-kontrollerede) blev Gardasil eller placebo givet til personer på inklusionsdagen og cirka 2 og 6 måneder senere. Kun få personer (0,2 %) udgik på grund af bivirkninger/uønskede reaktioner. Sikkerheden blev vurderet i enten hele studiepopulationen (6 studier) eller i en prædefineret undergruppe af studiepopulationen (ét studie) via overvågning ved hjælp af vaccinationsrapporteringskort i 14 dage efter hver injektion af enten Gardasil eller placebo. De personer, der blev monitoreret ved hjælp af vaccinationsrapporteringskort, omfattede 10.088 personer (6.995 kvinder i alderen 9 til 45 år og 3.093 mænd i alderen 9 til 26 år på rekrutteringstidspunktet), der fik Gardasil, og 7.995 personer (5.692 kvinder og 2.303 mænd), der fik placebo.

De almindeligste bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet (77,1 % af de vaccinerede inden for 5 dage efter vaccination) og hovedpine (16,6 % af de vaccinerede). Disse bivirkninger var oftest lette eller moderate i intensitet.

B. Tabeloversigt over bivirkninger

Kliniske studier

Tabel 1 viser vaccinerelaterede bivirkninger, der blev observeret hos Gardasil-recipienter med en hyppighed på mindst 1,0 % og også med større hyppighed, end der blev observeret blandt placebo-recipienter. Bivirkningerne er anført efter hyppighed i henhold til konventionen:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Erfaringer efter markedsføring

Tabel 1 indeholder desuden bivirkninger, der er indberettet spontant under anvendelse af Gardasil efter markedsføring over hele verden. Eftersom disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at bestemme hyppigheden pålideligt eller at fastlægge en årsagssammenhæng med eksponering for vaccinen. Derfor er hyppigheden af disse bivirkninger betegnet som "ikke kendt".

Tabel 1: Bivirkninger efter indgivelse af Gardasil i kliniske studier og fra bivirkningsovervågning efter markedsføring.

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Hyppighed</i>	<i>Bivirkninger</i>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke kendt	Cellulitis på injektionsstedet
Blod og lymfesystem	Ikke kendt	Idiopatisk trombocytopenisk purpura*, lymfadenopati*
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner*
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke kendt	Svimmelhed ¹ *, Guillain-Barré-syndrom*, synkope undertiden efterfulgt af toniske/kloniske kramper*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke kendt	Opkastning*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Smerter i ekstremiteter
	Ikke kendt	Artralgi*, myalgi*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	På injektionsstedet: erytem, smerter, hævelser
	Almindelig	Pyreksi På injektionsstedet: hæmatom, pruritus
	Ikke kendt	Asteni*, kulderystelser*, træthed*, utilpashed*

* Bivirkninger efter markedsføring (hyppigheden kan ikke bestemmes ud i fra de foreliggende data).

¹ I de kliniske studier blev der observeret svimmelhed som en almindelig bivirkning hos kvinder. Hos mænd blev svimmelhed ikke observeret hyppigere hos vaccinerede end hos placebopatienter.

Hertil kommer, at der i kliniske studier er observeret bivirkninger med en hyppighed på under 1 %, som af investigatorene blev bedømt som værende vaccine- eller placeborelaterede:

Luftveje, thorax og mediastinum:

Meget sjælden: Bronkospasme

Hud og subkutane væv:

Sjælden: Urticaria

Der blev rapporteret ni tilfælde (0,06 %) af urticaria i Gardasil-gruppen og 20 tilfælde (0,15 %) i gruppen, der fik adjuvansholdigt placebo.

I opfølgingsperioden af de kliniske studier indberettede forsøgspersonerne i de kliniske studiers sikkerhedspopulation alle nye medicinske tilstande. Blandt 15.706 personer, der fik Gardasil, og 13.617 personer, der fik placebo, blev der rapporteret 39 tilfælde af uspecifik arthritis/artropati, 24 af tilfældene optrådte i Gardasilgruppen og 15 af tilfældene i placebogruppen.

I et klinisk studie med i alt 843 raske drenge og piger i alderen fra 11-17 år viste indgivelse af den første dosis af Gardasil samtidig med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent]

og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine, at der var flere tilfælde af hævselser på injektionsstedet og hovedpine ved samtidig indgivelse. De observerede forskelle var < 10 %, og for flertallet af forsøgspersonerne var intensiteten af bivirkningerne rapporteret som mild til moderat.

4.9 Overdosering

Der har været rapporter om, at der er indgivet flere doser af Gardasil end anbefalet.

Den bivirkningsprofil, der rapporteredes ved overdosering, var sammenlignelig med den, der blev set ved anbefalede enkeltdoser af Gardasil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Virusvaccine, ATC-kode: J07BM01

Virkningsmekanisme

Gardasil er en adjuveret, ikke-infektøs, rekombinant quadrivalent vaccine. Vaccinen består af højtoprensede viruslignende partikler (VLP'er) af det vigtigste kapsidprotein L1 fra HPV-typerne 6, 11, 16 og 18. VLP'erne indeholder ikke noget virus-DNA. De kan ikke inficere celler, reproducere sig eller forårsage sygdom. HPV inficerer kun mennesker. Dyreforsøg med analoge papillomavira indikerer imidlertid, at L1 VLP-vaccinernes effekt medieres af udviklingen af humoralt antistofrespons.

HPV 16 og HPV 18 antages at være ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af cancer i livmoderhalsen, 80 % af tilfældene af adenocarcinoma in situ (AIS), 45-70 % af tilfældene af high-grade cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 25 % af tilfældene af low-grade cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 1), cirka 70 % af tilfældene af HPV-relaterede high-grade intraepiteliale neoplasier i vulva (VIN 2/3) og intraepiteliale neoplasier i vagina (VaIN 2/3). HPV 6 og 11 er ansvarlige for cirka 90 % af alle kondylomer og 10 % af tilfældene af low-grade cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 1). CIN 3 og AIS er blevet accepteret som umiddelbare forstadier til invasiv cervixcancer.

Termen ”præmaligne genitale læsioner” som anvendes i pkt. 4.1, refererer til high-grade cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), high-grade vulval intraepitelial neoplasi (VIN 2/3) og high-grade vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3).

Indikationen er baseret på demonstration af Gardasils virkning hos kvinder i alderen 16-45 år og hos mænd i alderen 16-26 år og på demonstration af Gardasils immunogenicitet hos børn og unge i alderen 9-15 år.

Kliniske studier

Effekt hos kvinder fra 16 til 26 år

Gardasils effekt hos kvinder i alderen fra 16 til 26 år blev vurderet i 4 placebo-kontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede kliniske fase II og III studier. Studierne inkluderede 20.541 kvinder, der blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV infektion.

De primære effektmål omfattede HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret vulva- og vaginallæsioner (kondylomer, VIN, VaIN) og alle grader af CIN og cervixcancer (Protokol 013, FUTURE I), HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3 og AIS og cervixcancer (Protokol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16-, eller 18-relateret persisterende infektion og sygdom (Protokol 007) og HPV 16-relateret persisterende infektion (Protokol 005).

Effektresultaterne præsenteres for den kombinerede analyse af studieprotokollerne. Effekten over for

HPV 16/18-relateret CIN 2/3 eller AIS er baseret på data fra protokollerne 005 (kun HPV 16-relaterede effektmål), 007, 013 og 015. Effekten for alle øvrige endepunkter er baseret på protokollerne 007, 013 og 015. Median opfølgningstid i disse studier var 4,0; 3,0; 3,0 og 3,0 år for henholdsvis protokol 005, protokol 007, protokol 013 og protokol 015. Median opfølgningstid i de kombinerede protokoller (005, 007, 013 og 015) var 3,6 år. Resultater fra de individuelle studier understøtter resultaterne fra den kombinerede analyse. Gardasil var effektiv mod HPV-sygdom forårsaget af hver af de fire vaccine-HPV-typer. Ved studieafslutning blev de personer, der var rekrutteret til de to fase III-studier (protokol 013 og protokol 015), fulgt i op til 4 år (median 3,7 år).

Cervikal intraepitelial neoplas (CIN) grad 2/3 (moderat til high-grade dysplasi) og adenocarcinoma in situ (AIS) blev anvendt som en surrogatmarkør for cervikal cancer i de kliniske studier.

Effekt hos kvinder, der var naive over for de(n) relevante vaccine-HPV-type(r)

De primære effektanalyser for vaccine-HPV-typer (HPV 6, 11, 16 og 18) blev udført i per-protokol effekt (PPE) populationen (dvs. alle tre vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra studieprotokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. I alt var 73 % af kvinderne naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer på rekrutteringstidspunktet.

Resultater for relevante effektmål analyseret 2 år efter rekruttering og ved studiets afslutning (median varighed for opfølgning = 3,6 år) i per-protokol populationen er gengivet i tabel 2.

I en supplerende analyse blev Gardasils effekt mod HPV 16/18-relateret CIN 3 og AIS evalueret.

Tabel 2: Analyse af Gardasils effekt imod high-grade cervixlæsioner i PPE-populationen

	Gardasil	Placebo	% Effekt ved 2 år (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% Effekt*** ved studiets afslutning (95 % CI)
	Antal tilfælde	Antal tilfælde		Antal tilfælde	Antal tilfælde	
	Antal personer*	Antal personer*		Antal personer*	Antal personer*	
HPV 16/18-relateret CIN 2/3 eller AIS	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 16/18-relateret CIN 3	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18-relateret AIS	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)

*Antal personer med mindst et opfølgingsbesøg efter måned 7.

** Baseret på virologiske evidens er det ene tilfælde af CIN 3 hos en patient, der var kronisk inficeret med HPV 52, sandsynligvis kausalt relateret til HPV 52. HPV 16 blev kun fundet i 1 af 11 prøver (ved måned 32,5) og blev ikke påvist i væv, der blev udtaget under LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Det andet tilfælde af CIN 3 blev observeret hos en patient, der var inficeret med HPV 51 på dag 1 (i 2 ud af 9 prøver); HPV 16 blev detekteret i en biopsi foretaget ved måned 51 (i 1 ud af 9 prøver), og HPV 56 blev detekteret i 3 ud af 9 prøver i væv, der blev udtaget under LEEP ved måned 52.

***Patienterne blev fulgt i op til 4 år (median 3,6 år).

Bemærk: Punktestimater og konfidensintervaller er justeret for person-opfølgningstidspunkt.

Ved studieafslutning og i de kombinerede protokoller var:

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN 1 95,9 % (95 % CI: 91,4; 98,4),

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2),

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret VIN2/3 og VaIN 2/3 henholdsvis 100 % (95 % CI: 67,2; 100) og 100 % (95 % CI: 55,4; 100),

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9). I protokol 012 var effekten af Gardasil med udgangspunkt i 6-måneders definitionen af persisterende infektion [prøver positive ved 2 eller flere følgende besøg efter hinanden med et interval på 6 måneder (± 1 måned) eller længere] henholdsvis 98,7 % (95 % CI: 95,1; 99,8) for HPV 16, og 100 % (95 % CI: 93,2; 100) for HPV 18 efter en opfølgning på op til 4 år (gennemsnitligt 3,6 år). For 12-måneders definitionen af persisterende infektion, var effekten henholdsvis 100 % (95 % CI: 93,9; 100) for HPV 16, og 100 % (95 % CI: 79,9; 100) for HPV 18.

Effekt hos kvinder med tegn på HPV 6-, 11-, 16- eller 18-infektion eller sygdom på dag 1

Der var ingen evidens for beskyttelse imod sygdom forårsaget af vaccine-HPV-typer, over for hvilke kvinder var PCR-positive på dag 1. Kvinder, som allerede var inficeret med en eller flere vaccine-relaterede HPV-typer forud for vaccination, var beskyttet imod klinisk sygdom forårsaget af de resterende vaccine-HPV-typer.

Effekt hos kvinder med eller uden forudgående infektion eller sygdom grundet HPV 6, 11, 16 eller 18

Den modificerede intention to treat (ITT) population inkluderede kvinder uanset baseline HPV-status på dag 1, der fik mindst en vaccination, og for hvem registrering af sygdomstilfælde påbegyndtes 1 måned efter administration af første dosis. Ved rekruttering ligner denne population den generelle kvindelige befolkning for så vidt angår forekomst af HPV-infektion eller -sygdom. Resultaterne er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3: Effekt af Gardasil imod high-grade cervixlæsioner i den modificerede ITT-population, der inkluderer kvinder uanset baseline HPV-status

	Gardasil	Placebo	% Effekt** Ved 2 år (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% Effekt** ved studiets afslutning (95 % CI)
	Antal tilfælde	Antal tilfælde		Antal tilfælde	Antal tilfælde	
	Antal personer*	Antal personer*		Antal personer*	Antal personer*	
HPV 16- eller HPV 18-relateret CIN 2/3 eller AIS	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18- relateret CIN 3	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0; 57,9)
HPV 16/18- relateret AIS	5 9.831	11 9.896	54,3 (<0; 87,6)	6 9.836	15 9.904	60,0 (<0; 87,3)

*Antal personer med mindst et opfølgingsbesøg efter 30 dage efter dag 1

**Procentuel effekt beregnes ud fra de kombinerede protokoller. Effekten over for HPV 16/18-relateret CIN 2/3 eller AIS er baseret på data fra protokollerne 005 (kun HPV 16-relaterede effektmål), 007, 013 og 015. Patienterne blev fulgt i op til 4 år (median 3,6 år).

Bemærk: Punktestimater og konfidensintervaller er justeret for opfølgningstid.

Effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret VIN 2/3 var 73,3 % (95 % CI: 40,3; 89,4), imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret VaIN 2/3 var den 85,7 % (95 % CI: 37,6; 98,4) og imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer 80,3 % (95 % CI: 73,9; 85,3) i de kombinerede protokoller ved studieafslutning.

På dag 1 havde sammenlagt 12 % af den kombinerede studiepopulation en abnorm Pap-test, der kunne indikere CIN. Vaccinens effekt forblev høj hos kvinder, som havde en abnorm Pap-test på dag 1, og som var naive over for de relevante vaccine-HPV-typer på dag 1. Der blev ikke set nogen vaccineeffekt hos kvinder, som havde en abnorm Pap-test ved dag 1, og som allerede var inficeret med de relevante vaccine-HPV-typer ved dag 1.

Beskyttelse imod den overordnede byrde af cervikal HPV-sygdom hos 16- til 26-årige kvinder

Gardasil's virkning på den overordnede risiko for cervikal HPV-sygdom (dvs. sygdom forårsaget af enhver HPV-type) blev evalueret fra og med 30 dage efter den første dosis hos 17.599 personer rekrutteret til de to fase III-effektstudier (protokollerne 013 og 015). Hos kvinder, som var naive over for 14 almindeligt forekommende HPV-typer, og som havde en negativ Pap-test ved dag 1, havde Gardasil ved studieafslutning reduceret incidensen af CIN 2/3 eller AIS forårsaget af vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-typer med 42,7 % (95 % CI: 23,7; 57,3) og af kondylomer med 82,8 % (95 % CI: 74,3; 88,8).

Eftersom Gardasil ikke påvirker forløbet af infektioner eller sygdom, som er til stede ved vaccinationens påbegyndelse, var fordelene ved vaccinen for så vidt angår den overordnede forekomst af CIN 2/3 eller AIS (forårsaget af enhver HPV-type) og af kondylomer meget lavere i den modificerede ITT-population med en reduktion på henholdsvis 18,4 % (95 % CI: 7,0; 28,4) og 62,5 % (95 % CI: 54,0; 69,5).

Virkning på definitive cervikale behandlingsprocedurer

Gardasil's virkning på frekvensen af definitive cervikale behandlingsprocedurer uanset udløsende HPV-typer blev evalueret hos 18.150 personer rekrutteret til protokollerne 007, 013 og 015. I den HPV-naive population (naive over for 14 almindeligt forekommende HPV-typer og med negativ Pap-test ved dag 1) reducerede Gardasil antallet af kvinder, som fik foretaget en definitiv cervikal behandlingsprocedure (Loop Electro-Excision Procedure eller koldknivskonisering) med 41,9 % (95 % CI: 27,7; 53,5). I ITT-populationen var den tilsvarende reduktion 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Effekt af krydsbeskyttelse

Gardasil's virkning over for CIN (af enhver grad) og CIN 2/3 eller AIS forårsaget af 10 ikke-vaccine-HPV-typer (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), der er strukturelt relateret til HPV 16 eller HPV 18, blev evalueret i den kombinerede fase III-effektdatabase (N = 17.599) efter en median opfølgningstid på 3,7 år (ved studieafslutning). Effekt over for sygdoms-endepunkter forårsaget af præspecificerede kombinationer af ikke-vaccine-HPV-typer blev målt. Studierne var ikke designet til at vurdere effekten over for sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer.

Den primære analyse blev udført på type-specifikke populationer, hvor det var et krav, at kvinder var negative for den type, der blev analyseret for, men kunne være positive for andre HPV-typer (96 % af den samlede population). Den primære analyse efter 3 år nåede ikke statistisk signifikans for alle præspecificerede endepunkter. De endelige resultater ved studieafslutning for den kombinerede incidens af CIN 2/3 eller AIS i denne population efter en median opfølgningstid på 3,7 år er vist i tabel 4. For de sammensatte endepunkter blev der påvist en statistisk signifikant effekt over for sygdom forårsaget af HPV-typer, der fylogenetisk var relateret til HPV 16 (primært HPV 31), mens der ikke sås nogen statistisk signifikant effekt for HPV-typer, der fylogenetisk var relateret til HPV 18 (herunder HPV 45). For de 10 individuelle HPV-typer var der alene statistisk signifikans for HPV 31.

Tabel 4: Resultater for CIN 2/3 eller AIS hos type-specifikke HPV-naive personer[†] (resultater ved studieafslutning)

Naive over for ≥ 1 HPV-type				
Sammensat endepunkt	Gardasil	Placebo	% Effekt	95 % CI
	tilfælde	tilfælde		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 ikke-vaccine-HPV-typer	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16-relaterede typer (A9 arter)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0; 61,0 [†]
HPV-18-relaterede typer (A7 arter)	34	46	25,9 %	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8 [†]
A5 arter (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5 [†]
A6 arter (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5 [†]

[†] Studierne var ikke designet til at vurdere effekt over for sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer.
^{*} Effekt var baseret på reduktion af HPV 31-relateret CIN 2/3 eller AIS
[§] Effekt var baseret på reduktion af HPV 31-, 33-, 52- og 58-relateret CIN 2/3 eller AIS
^{||} Inkluderer assay-identificerede ikke-vaccine-HPV-typer 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59.

Effekt hos kvinder fra 24 til 45 år

Gardasil's effekt hos kvinder fra 24 til 45 år blev vurderet i et klinisk, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie (protokol 019, FUTURE III) med i alt 3.817 kvinder, som blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion.

De primære effektmål omfattede den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- eller 18- samt HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion (6 måneders definition), kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer. Median opfølgningstid var 4,0 år.

Effekt hos kvinder, naive over for de(n) relevante vaccine HPV-typer

De primære effektanalyser blev udført i per-protokol effekt (PPE) populationen (dvs. alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra studieprotokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7)). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. På rekrutteringstidspunktet var i alt 67 % af personerne naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer .

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 88,7 % (95 % CI: 78,1; 94,8).

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

Effekt hos kvinder med og uden tidligere infektion eller sygdom, som skyldes HPV 6, 11, 16 eller 18

Fuldt analysesæt (også kaldt ITT-populationen) inkluderede kvinder uanset baseline HPV-status på dag 1, som fik mindst en vaccination, og hvor registrering af endepunkter påbegyndtes på dag 1. Ved

rekruttering ligner denne population den generelle kvindelige befolkning med hensyn til prævalens af HPV-infektion eller sygdom.

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner og alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 47,2 % (95 % CI: 33,5; 58,2).

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 41,6 % (95 % CI: 24,3; 55,2).

Effekt hos kvinder (16-45 år) med tegn på tidligere HPV-infektion med en af vaccinetyperne (seropositiv), men som ikke længere var detekterbar (PCR-negativ) på starttidspunktet for vaccination

I post hoc analyser af personer (der fik mindst én vaccination) med tegn på tidligere HPV-infektion med en af vaccinetyperne (seropositiv), men som ikke længere var detekterbar (PCR-negativ) på starttidspunktet for vaccination var Gardasils forebyggende effekt over for recidiv forårsaget af den samme HPV type 100 % (95 % CI: 62,8; 100,0; 0 *versus* 12 tilfælde [n = 2.572 i poolede studier med unge kvinder]) mod HPV 6-, 11-, 16- og 18 relateret CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 og kondylomer hos kvinder 16-26 år. Effekten mod HPV 16- og 18-relateret persisterende infektion var 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 *versus* 20 tilfælde [n = 832 fra studier med unge og voksne kvinder]) hos kvinder 16-45 år.

Effekt hos mænd fra 16 til 26 år

Effekten blev vurderet imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer, penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3 og persisterende infektion.

Gardasils effekt hos 16-26-årige mænd blev vurderet i et klinisk, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie (Protokol 020) med i alt 4.055 mænd, der blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelse af HPV-infektion. Median opfølgningstid var 2,9 år.

Effekten imod anal intraepitelial neoplasi (AIN grad 1/2/3) og analcancer samt intraanal persisterende infektion blev vurderet i en undergruppe på 598 mænd (GARDASIL = 299; placebo = 299) i Protokol 020, der identificerede sig selv som mænd, som har sex med mænd (MSM-population).

MSM har en større risiko for anal HPV-infektion i forhold til den almene befolkning, og den absolutte gevinst ved vaccination med henblik på forebyggelse af analcancer i den almene befolkning forventes at være meget lav.

Hiv-infektion var eksklusionskriterium (se også pkt. 4.4).

Effekt hos mænd, der er naive over for de relevante vaccine-HPV-typer

De primære effektanalyser for vaccine-HPV-typer (HPV 6, 11, 16, 18) blev udført i per-protokol effekt (PPE)-populationen (dvs. alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra protokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7)). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. I alt var 83 % af mændene (87 % af de heteroseksuelle mænd og 61 % af MSM) naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer på rekrutteringstidspunktet.

Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 2/3 (moderat til high-grade dysplasi) blev anvendt som surrogatmarkør for analcancer i de kliniske studier.

Resultaterne for relevante effektmål analyseret ved studiets afslutning (median opfølgningstid = 2,4

år) i per-protokol-populationen er gengivet i Tabel 5. Der blev ikke påvist effekt imod PIN grad 1/2/3.

Tabel 5: Effekt af Gardasil imod eksterne genitale læsioner hos PPE*-populationen af mænd på 16-26 år

Effektmål	Gardasil		Placebo		% Effekt (95 % CI)
	N	Antal tilfælde	N	Antal tilfælde	
HPV 6/11/16/18-relaterede eksterne genitale læsioner					
Eksterne genitale læsioner	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Kondylomer	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Personerne i PPE-populationen fik alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, havde ingen væsentlige afvigelse, og var naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter 3. dosis (måned 7).

Ved studieafslutning viste analysen for anallæsioner i MSM-populationen (median opfølgningstid var 2,15 år) en forebyggende effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret AIN 2/3 74,9 % (95 % CI 8,8; 95,4; 3/194 *versus* 13/208) og imod HPV 16 - eller 18-relateret AIN 2/3 86,6 % (95 % CI 0,0; 99,7; 1/194 *versus* 8/208).

Effekt hos mænd med eller uden forudgående infektion eller sygdom på grund af HPV 6, 11, 16 eller 18

Fuldt analysesæt inkluderede mænd uanset baseline-HPV-status på dag 1, som fik mindst 1 vaccination og hvor registrering af endepunkter påbegyndtes på dag 1. Ved rekruttering ligner denne population den generelle mandlige befolkning med hensyn til prævalens af HPV-infektion eller -sygdom.

Gardasil's effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer var 68,1 % (95 % CI: 48,8; 79,3).

Gardasil's effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede AIN 2/3 og HPV 16- eller 18-relaterede AIN 2/3 i MSM-substudiet var 54,2 % (95 % CI: 18,0; 75,3; 18/275 *versus* 39/276) og 57,5 % (95 % CI: -1,8; 83,9; 8/275 *versus* 19/276 tilfælde).

Beskyttelse mod den overordnede byrde af HPV-sygdom hos 16-26-årige mænd

Gardasil's indflydelse på den overordnede risiko for eksterne genitale læsioner blev evalueret efter den første dosis hos 2.545 personer rekrutteret i fase III-effektstudiet (Protokol 020). Hos mænd, som var naive over for 14 almindeligt forekommende HPV typer, reducerede Gardasil forekomsten af eksterne genitale læsioner forårsaget af vaccine- eller ikke-vaccine-HPV typer med 81,5 % (95 % CI: 58,0; 93,0). Eftersom Gardasil ikke påvirker forløbet af infektioner eller sygdom, som er til stede ved vaccinationens påbegyndelse, var fordelene ved vaccinen for så vidt angår den overordnede forekomst af EGL lavere i fuldt analysesæt (*full analysis set* – FAS)-populationen med en reduktion på 59,3 % (95 % CI: 40,0; 72,9).

Virkingen på biopsi- og definitive behandlingsprocedurer

Gardasil's indflydelse på frekvensen af biopsi og behandling af EGL, uanset kausal HPV-type blev evalueret hos 2.545 personer rekrutteret til Protokol 020. I den HPV-naive population (naive over for 14 almindeligt forekommende HPV typer) reducerede Gardasil andelen af mænd, der fik foretaget en biopsi, med 54,2 % (95 % CI: 28,3; 71,4), og andelen, som fik behandling, med 47,7 % (95 % CI: 18,4; 67,1), ved slutningen af studiet. I FAS-populationen var den tilsvarende reduktion 45,7 % (95 % CI: 29,0; 58,7) og 38,1 % (95 % CI: 19,4; 52,6).

Immunogenicitet

Analysen til måling af immunrespons

Man har for HPV-vacciner ikke kunne identificere et minimums antistofniveau, som er associeret med

beskyttelse.

Gardasil's immunogenicitet vurderedes hos 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409) piger og kvinder i alderen 9 til 26 år, hos 5.417 (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308) drenge og mænd i alderen 9 til 26 år samt hos 3.819 kvinder mellem 24 til 45 år (Gardasil n = 1.911, placebo n = 1.908).

Typespecifikke immunanalyser, kompetitiv Luminex-baseret immunanalyse (cLIA) med typespecifikke standarder blev brugt til at vurdere immunogenicitet for hver af vaccinetypene. Denne analyse måler antistoffer imod en enkelt neutraliserende epitop for hver enkelt af HPV-typerne.

Immunrespons over for Gardasil 1 måned efter 3. dosis

I de kliniske studier af kvinder mellem 16 og 26 år blev i alt 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % og 99,5 % af de kvinder, der fik Gardasil, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV-18 seropositive én måned efter 3. dosis. I det kliniske studie af kvinder mellem 24 og 45 år, blev 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % og 97,4 % af de kvinder, der fik Gardasil, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive én måned efter 3. dosis. I det kliniske studie af mænd mellem 16 til 26 år blev i alt 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % og 97,4 % af de personer, der fik Gardasil, anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive én måned efter 3. dosis. Gardasil fremkaldte høje anti-HPV geometriske middeltitre (GMT'er) én måned efter 3. dosis i alle testede aldersgrupper.

Som forventet var de observerede antistoftitre lavere hos kvinder fra 24 til 45 år (protokol 019) end hos kvinder fra 16 til 25 år.

Anti-HPV-niveauerne hos personer i placebogruppen, som havde overstået en HPV-infektion (seropositive og PCR-negative), var væsentligt lavere end dem, der induceredes af vaccinen. Hertil kommer, at anti-HPV-niveauerne (GMT'er) hos vaccinerede personer forblev på eller over serostatus-cut-off under langtidsopfølgningen i fase III-studierne (se afsnittet om "Persistens af Gardasil's immunrespons i kliniske studier").

Gardasil's effekt hos kvinder overført på piger

Et klinisk studie (Protokol 016) sammenlignede Gardasil's immunogenicitet i 10- til 15-årige piger, med den der sås i 16- til 23-årige kvinder. I vaccinegruppen blev 99,1 til 100 % seropositive for alle vaccine-serotyper 1 måned efter 3. dosis.

Tabel 6 sammenligner anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT'er 1 måned efter 3. dosis hos 9 til 15-årige piger med de tilsvarende værdier for 16 til 26-årige kvinder.

Tabel 6: Immunogenicitetssammenligning mellem 9- til 15-årige piger og 16- til 26-årige kvinder (per-protokol-population) baseret på titre målt med cLIA

	9- til 15-årige piger (Protokol 016 og 018)		16- til 26-årige kvinder (Protokol 013 og 015)	
	N	GMT (95 % CI)	N	GMT (95 % CI)
HPV 6	915	9.29 (874; 987)	2.631	543 (526; 560)
HPV 11	915	1.303 (1.223; 1.388)	2.655	762 (735; 789)
HPV 16	913	4.909 (4.548; 5.300)	2.570	2.294 (2.185; 2.408)
HPV 18	920	1.040 (965; 1.120)	2.796	462 (444; 480)

Anti-HPV-responser ved måned 7 blandt 9 til 15 år gamle piger var ikke mindre end anti-HPV-responser i 16 til 26 år gamle kvinder, for hvem effekten var blevet bestemt i fase III-studierne. Immunogenicitet var relateret til alder, og anti-HPV-niveauer ved måned 7 var signifikant højere i unge personer under 12-års alderen end i dem, der var over denne alder.

På grundlag af denne immunogenicitetssammenligning antages der at være en sammenlignelig effekt af Gardasil hos 9- til 15-årige piger.

Gardasils effekt hos mænd overført til drenge

Tre kliniske studier (Protokollerne 016, 018 og 020) blev brugt til at sammenligne Gardasils immunogenicitet hos 9-15-årige drenge med den, der sås hos 16-26-årige mænd. I vaccinegruppen blev 97,4 til 99,9 % seropositive over for alle vaccine-serotyper 1 måned efter 3. dosis.

Tabel 7 sammenligner anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT'er 1 måned efter 3. dosis hos 9-15-årige drenge med de tilsvarende for 16-26-årige mænd.

Tabel 7: Immunogenicitetssammenligning mellem 9-15-årige drenge og 16-26-årige mænd (per-protokol-population) baseret på titre målt med cLIA

	9-15-årige drenge		16-26-årige mænd	
	N	GMT (95 % CI)	N	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1.038 (964; 1.117)	1.093	448 (419; 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299; 1.481)	1.093	624 (588; 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601; 6.549)	1.136	2.403 (2.243; 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249; 1.475)	1.175	403 (375; 433)

GMT- Geometrisk gennemsnitstiter i mMU/ml (mMU = milli-Merck-enheder)

Anti-HPV-respons i måned 7 hos 9-15-årige drenge antages at være sammenlignelige med anti-HPV-respons hos 16-26-årige mænd, for hvem effekten var blevet bestemt i fase III-studierne. Immunogenicitet var relateret til alder, og anti-HPV-niveauet ved måned 7 var signifikant højere hos unge personer.

På grundlag af denne immunogenicitetssammenligning antages der at være sammenlignelig effekt af Gardasil hos 9-15-årige drenge.

Persistens af Gardasils immunrespons i kliniske studier

Hos kvinder i alderen fra 16 til 26 år var den længste opfølgning af immunogenicitet i protokol 007, hvor der sås høje niveauer af anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT'er ved måned 7. GMT'erne faldt frem til måned 24, hvorefter de stabiliseredes indtil måned 60. Immunitetens præcise varighed efter en 3-dosis serie er ikke blevet fastlagt.

Ved afslutning af fase III-studierne af kvinder i alderen fra 16 til 26 år var i alt 90 %, 95 %, 98 % og 60 % af de kvinder, der fik Gardasil i en per-protokol immunogenicitetspopulation, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive målt med cLIA.

I fase III-studiet af kvinder i alderen 24 til 45 år var 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % og 47,9 % af de kvinder, der fik Gardasil i per-protokol immunogenicitetspopulationen, anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- henholdsvis anti-HPV 18-seropositive målt med cLIA efter en median opfølgningstid på 4,0 år.

I fase III-studiet af mænd i alderen 16 til 26 år var i alt 88,9 %, 94,0 %, 97,9 % og 57,1 % af de personer, der fik Gardasil i en per-protokol immunogenicitetspopulation, henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive målt med cLIA efter en median opfølgningstid på 2,9 år.

I den længerevarende opfølgning af kvinder fra 16 til 45 år og mænd fra 16 til 26 år var de personer, der var seronegative over for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 i cLIA, stadig beskyttet mod klinisk sygdom ved studiets afslutning.

Evidens for immunhukommelsesrespons (anamnestisk respons)

Der sås evidens for immunhukommelsesrespons hos vaccinerede kvinder, som var seropositive over

for de(n) relevante HPV-type(r) forud for vaccination. Desuden udviste en undergruppe af de vaccinerede kvinder, som modtog en belastningsdosis af Gardasil 5 år efter påbegyndelsen af vaccinationerne en hurtig og kraftig immunhukommelsesrespons. Responsen oversteg det anti-HPV GMT, der sås 1 måned efter dosis 3.

Hiv-inficerede forsøgspersoner

Et studie, som dokumenterer Gardasils sikkerhed og immunogenicitet, blev gennemført med 126 hiv-inficerede forsøgspersoner i alderen fra 7 til 12 år (hvoraf 96 fik Gardasil). Serokonversion over for alle fire antigener forekom hos flere end 96 % af forsøgspersonerne. GMT'erne var noget lavere end rapporteret i studier med ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner på samme alder. Den kliniske relevans af det lavere respons er ikke kendt. Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med den set i studier med forsøgspersoner, som ikke var inficeret med hiv. Vaccinationen påvirkede ikke CD4% eller plasma-hiv-RNA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle studier af enkelt og gentagen dosistoksicitet og lokal tolerance.

Gardasil inducerede et specifikt antistofrespons mod HPV-type 6, 11, 16 og 18 i drægtige rotter efter en eller flere intramuskulære injektioner. Antistoffer over for alle fire HPV-typer overførtes til afkommet under drægtighedsperioden og muligvis under diegivningen. Der var ingen behandlingsrelaterede effekt på afkommets udvikling, opførsel, reproduktion eller fertilitet.

GARDASIL indgivet til hanrotter med fuld human dosis (120 mikrogram total protein) havde ingen indflydelse på reproduktionsevne, herunder fertilitet, spermtal eller spermotilitet og der var ingen betydelige vaccine-relaterede eller histomorfologiske ændringer i testiklerne og ingen effekt på testikelvægten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumchlorid,
L-histidin,
polysorbat 80
natriumborat
vand til injektionsvæsker

Vedr. adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses. Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i et hætteglas (glas) med prop (FluroTec-belagt eller Teflon-belagt klorbutylelastomer) og aftagelig plasthætte (aluminium krympebånd) i en pakkestørrelse på 1, 10 eller 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse og anden håndtering

Vaccinen skal anvendes som leveret; ingen fortynding eller rekonstitution er nødvendig. Hele den anbefalede dosis af vaccinen bør anvendes.

Ryst omhyggeligt før brug. For at opretholde vaccinen i suspension skal den omrystes omhyggeligt umiddelbart før indgivelsen

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for indgivelse. Kasser vaccinen, hvis der ses partikler, eller hvis den fremstår misfarvet.

Anvendelse af hætteglas med enkeltdosis

Træk 0,5 ml vaccinedosis ud af enkeltdosis-hætteglasset ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte, der er fri for konserveringsmidler, antiseptiske midler og rensningsmidler. Når der er gået hul på enkeltdosis-hætteglasset, skal den udtrukne vaccine bruges med det samme og hætteglasset bortskaffes.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2006

Dato for seneste fornyelse: 22. september 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil suspension til injektion i fyldt sprøjte.
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

Human papillomavirus ¹ type 6 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram
Human papillomavirus ¹ type 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human papillomavirus ¹ type 16 L1 protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Human papillomavirus = HPV

² L1 protein i form af viruslignende partikler produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3G-5 (stamme 1895)) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphat-sulfat-adjuvans (225 mikrogram Al)

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension til injektion i fyldt sprøjte.

Før omrystning kan Gardasil fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald). Når Gardasil omrystes grundigt, bliver den til en hvid, uklar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gardasil er en vaccine til brug fra 9 års alderen til forebyggelse af:

- præmaligne, genitale læsioner (cervikale, vulvale og vaginale) og cervixcancer kausalt relateret til visse onkogene typer af human papillomavirus (HPV).
- kondylomer (condyloma acuminata) kausalt relateret til specifikke HPV-typer.

Se afsnit 4.4 og 5.1 for vigtig information om de data, der understøtter denne indikation.

Gardasil skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den primære vaccinationsserie består af 3 separate 0,5 ml doser, der bliver indgivet i henhold til følgende plan: 0, 2, 6 måneder.

Hvis det ikke er muligt at følge den givne tidsplan, skal den anden dosis indgives mindst en måned efter den først dosis, og den tredje dosis skal indgives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser skal gives inden for en periode på 1 år.

Behovet for en booster-dosis er ikke blevet bestemt.

Det anbefales, at personer, som har fået Gardasil som første dosis, fuldender hele 3-dosis vaccinationsprogrammet med Gardasil (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population: Gardasils sikkerhed og virkning hos børn under 9 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Indgivelsesmåde

Vaccinen skal gives som intramuskulær injektion. Det foretrukne injektionssted er i regio deltoidea på overarmen eller i det øvre anterolaterale område på låret.

Gardasil må ikke injiceres intravaskulært. Hverken subkutan eller intradermal indgivelse er blevet undersøgt. Disse indgivelsesmetoder kan derfor ikke anbefales (Se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller de anvendte hjælpestoffer.

Personer, som udvikler symptomer, der indikerer overfølsomhed, efter at have modtaget en dosis Gardasil, bør ikke modtage yderligere doser Gardasil.

Indgivelse af Gardasil skal udsættes hos personer, der lider af akut sygdom med feber. En mild infektion såsom mild øvre luftvejsinfektion eller let feber er dog ikke en kontraindikation for vaccination.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Beslutningen om at vaccinere den enkelte bør ske under hensyntagen til risiko for tidligere eksponering for HPV og potentielle fordele ved vaccination.

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling være umiddelbart tilgængelig for det tilfælde, at der opstår sjældne anafylaktiske reaktioner efter indgivelse af vaccinen.

Synkope (besvimelse) til tider ledsaget af fald kan forekomme inden eller efter alle vaccinationer, især hos teenagere, som en psykogen reaktion på injektionen. Denne kan være ledsaget af adskillige neurologiske symptomer, såsom forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og toniske-kloniske kramper under opvågningen. Derfor skal den vaccinerede overvåges nøje i cirka 15 minutter efter indgivelse af vaccinen. Det er vigtigt at træffe sikkerhedsforanstaltninger for at undgå kvæstelser ved besvimelse.

Ligesom med andre vacciner vil vaccination med Gardasil ikke nødvendigvis yde beskyttelse til alle vaccinemodtagere.

Gardasil vil kun yde beskyttelse imod sygdomme, som skyldes HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 og i en begrænset udstrækning imod sygdomme forårsaget af visse relaterede HPV-typer (se pkt. 5.1). Derfor bør relevante forebyggende forholdsregler imod seksuelt overførte sygdomme fortsat tages.

Gardasil er udelukkende beregnet til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke blevet påvist, at Gardasil har en terapeutisk effekt. Vaccinen er derfor ikke indiceret til behandling af cancer i livmoderhalsen, high-grade dysplastiske læsioner i cervix, vulva, vagina eller kondylomer. Den er heller ikke beregnet til forebyggelse af progression af andre manifesterede HPV-relaterede læsioner.

Gardasil forebygger ikke læsioner, forårsaget af en vaccine-HPV-type, hos personer inficeret med denne HPV-type på vaccinationstidspunktet (se pkt. 5.1).

Brugen af Gardasil hos voksne kvinder bør ske under hensyntagen til geografiske variationer i

forekomsten af forskellige HPV-typer.

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig cervikal screening. Eftersom ingen vaccine er 100 % effektiv, og Gardasil ikke vil yde beskyttelse mod alle HPV typer eller mod eksisterende HPV-infektioner, er rutinemæssig cervikal screening fortsat af yderste vigtighed og skal udføres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Vaccinens sikkerhed og immunogenicitet er vurderet hos personer i alderen fra 7 til 12 år, som var inficeret med humant immundefektvirus (hiv) (se pkt. 5.1). Personer med svækket immunforsvar kan have reduceret antistofrespons på aktiv immunisering. Dette gælder, uanset om det svækkede immunforsvar skyldes kraftig immunsuppressiv terapi, en genetisk defekt, eller andre årsager.

Denne vaccine bør gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller koagulationsforstyrrelser, da der kan opstå blødning efter en intramuskulær indgivelse i disse personer.

Beskyttelsens varighed er for tiden ikke kendt. Der er blevet observeret beskyttende effekt i 4,5 år efter gennemførelse af 3-dosisserien. Opfølgingsstudier over længere tid pågår (se pkt. 5.1).

Der findes ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller effekt, der kan understøtte, at Gardasil skiftes ud med andre HPV-vacciner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I samtlige kliniske studier blev personer, som havde modtaget immunoglobulin eller produkter afledt af blod i 6 måneder forud for den første vaccinedosis, udelukket.

Anvendelse med andre vacciner

Indgivelse af Gardasil samtidigt (men, i tilfælde af vacciner til injektion, på forskellige injektionssteder) med hepatitis B (rekombinant) vaccine forstyrrede ikke immunresponsen over for HPV-typerne. Serobeskyttelsesforholdet (andelen af personer der når et serobeskyttende niveau anti-HBs > 10 mIE/ml) var upåvirket (96,5 % ved samtidig vaccination, og 97,5 % ved hepatitis B vaccine alene). Anti-HBs geometrisk antistofmiddeltitre var lavere ved co-administration. Den kliniske betydning heraf kendes dog ikke.

Gardasil kan indgives samtidig med en kombineret boostervaccine indeholdende difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [acellulær, komponent] (aP) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (TdaP, Td-IPV, TdaP-IPV vacciner)) uden betydende interferens i antistofresponsen mod nogen af vaccinekomponenterne. Dog sås en tendens til lavere anti-HPV GMT i gruppen med samtidig indgivelse. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke. Dette er baseret på resultaterne fra et klinisk studie, hvor en kombineret TdaP-IPV-vaccine blev indgivet samtidig med den første dosis Gardasil (se pkt. 4.8).

Samtidig indgivelse af Gardasil med andre vacciner end de herover anførte, er ikke blevet undersøgt.

Anvendelse med hormonale kontraceptionsmidler

I kliniske studier brugte 57,5 % af kvinderne i alderen 16 til 26 år og 31,2 % af kvinderne i alderen 24 til 45 år, der fik Gardasil, hormonale kontraceptionsmidler i vaccinationsperioden. Brug af hormonale antikontraceptionsmidler lod ikke til at påvirke immunresponsen over for Gardasil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført specifikke studier af vaccinen hos gravide kvinder. I løbet af den kliniske udvikling forud for godkendelsen rapporterede 3.819 kvinder (vaccine = 1.894, placebo = 1.925)

imidlertid mindst ét tilfælde af graviditet. Der var ingen signifikant forskel i typen af medfødte misdannelser eller i hyppigheden af graviditeter med komplikationer hos personer, der fik Gardasil, og personer, der fik placebo. Disse data for gravide kvinder (flere end 1.000 kvinder eksponeret) indikerer hverken misdannelser eller føto/neonatal toksicitet.

Data på Gardasil indgivet under graviditet indikerede ingen sikkerhedsrisiko. Disse data er dog ikke tilstrækkelige til at anbefale brug af Gardasil under graviditet. Vaccination bør udsættes til graviditeten er afsluttet.

Amning

I de kliniske studier fik ammende mødre Gardasil eller placebo i løbet af vaccinationsperioden. Andelen af bivirkninger/uønskede hændelser hos moderen og det ammede barn var sammenlignelige for vaccinegruppen og placebogruppen. Endvidere var vaccine-immunogeniciteten sammenlignelig blandt ammende mødre og kvinder, der ikke ammede i forbindelse med indgivelsen af vaccinen.

Gardasil kan derfor bruges under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige påvirkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der blev ikke observeret nogen effekt på fertiliteten hos hanrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

A. Oversigt over sikkerhedsprofilen

I 7 kliniske studier (6 placebo-kontrollerede) blev Gardasil eller placebo givet til personer på inklusionsdagen og cirka 2 og 6 måneder senere. Kun få personer (0,2 %) udgik på grund af bivirkninger/uønskede reaktioner. Sikkerheden blev vurderet i enten hele studiepopulationen (6 studier) eller i en prædefineret undergruppe af studiepopulationen (ét studie) via overvågning ved hjælp af vaccinationsrapporteringskort i 14 dage efter hver injektion af enten Gardasil eller placebo. De personer, der blev monitoreret ved hjælp af vaccinationsrapporteringskort, omfattede 10.088 personer (6.995 kvinder i alderen 9 til 45 år og 3.093 mænd i alderen 9 til 26 år på rekrutteringstidspunktet), der fik Gardasil, og 7.995 personer (5.692 kvinder og 2.303 mænd), der fik placebo.

De almindeligste bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet (77,1 % af de vaccinerede inden for 5 dage efter vaccination) og hovedpine (16,6 % af de vaccinerede). Disse bivirkninger var oftest lette eller moderate i intensitet.

B. Tabeloversigt over bivirkninger

Kliniske studier

Tabel 1 viser vaccinerelaterede bivirkninger, der blev observeret hos Gardasil-recipienter med en hyppighed på mindst 1,0 % og også med større hyppighed, end der blev observeret blandt placebo-recipienter. Bivirkningerne er anført efter hyppighed i henhold til konventionen:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Erfaringer efter markedsføring

Tabel 1 indeholder desuden bivirkninger, der er indberettet spontant under anvendelse af Gardasil efter markedsføring over hele verden. Eftersom disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at bestemme hyppigheden pålideligt eller at fastlægge en årsagssammenhæng med eksponering for vaccinen. Derfor er hyppigheden af disse bivirkninger betegnet som "ikke kendt".

Tabel 1: Bivirkninger efter indgivelse af Gardasil i kliniske studier og fra bivirkningsovervågning efter markedsføring.

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Hyppighed</i>	<i>Bivirkninger</i>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke kendt	Cellulitis på injektionsstedet
Blod- og lymfesystem	Ikke kendt	Idiopatisk trombocytopenisk purpura*, lymfadenopati*
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner*
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke kendt	Svimmelhed ¹ *, Guillain-Barré-syndrom*, synkope undertiden efterfulgt af toniske/kloniske kramper*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke kendt	Opkastning*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Smerter i ekstremiteter
	Ikke kendt	Artralgi*, myalgi*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	På injektionsstedet: erytem, smerter, hævelser
	Almindelig	Pyreksi På injektionsstedet: hæmatom, pruritus
	Ikke kendt	Asteni*, kulderystelser*, træthed*, utilpashed*

* Bivirkninger efter markedsføring (hyppigheden kan ikke bestemmes ud i fra de foreliggende data).

¹ I de kliniske studier blev der observeret svimmelhed som en almindelig bivirkning hos kvinder. Hos mænd blev svimmelhed ikke observeret hyppigere hos vaccinerede end hos placebopatienter.

Hertil kommer, at der i kliniske studier er observeret bivirkninger med en hyppighed på under 1 %, som af investigatorerne blev bedømt som værende vaccine- eller placeborelaterede:

Luftveje, thorax og mediastinum:

Meget sjælden: Bronkospasme

Hud og subkutane væv:

Sjælden: Urticaria

Der blev rapporteret ni tilfælde (0,06 %) af urticaria i Gardasil-gruppen og 20 tilfælde (0,15 %) i gruppen, der fik adjuvansholdigt placebo.

I opfølgingsperioden af de kliniske studier indberettede forsøgspersonerne i de kliniske studiers sikkerhedspopulation alle nye medicinske tilstande. Blandt 15.706 personer, der fik Gardasil, og 13.617 personer, der fik placebo, blev der rapporteret 39 tilfælde af uspecifik arthritis/artropati, 24 af tilfældene optrådte i Gardasilgruppen og 15 af tilfældene i placebogruppen.

I et klinisk studie med i alt 843 raske drenge og piger i alderen fra 11-17 år viste indgivelse af den første dosis af Gardasil samtidig med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine, at der var flere tilfælde af hævelser på injektionsstedet og hovedpine ved samtidig indgivelse. De observerede forskelle var < 10 %, og for flertallet af

forsøgspersonerne var intensiteten af bivirkningerne rapporteret som mild til moderat.

4.9 Overdosering

Der har været rapporter om, at der er indgivet flere doser af Gardasil end anbefalet.

Den bivirkningsprofil, der rapporteredes ved overdosering, var sammenlignelig med den, der blev set ved anbefalede enkeltdoser af Gardasil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Virusvaccine, ATC-kode: J07BM01

Virkningsmekanisme

Gardasil er en adjuveret, ikke-infektøs, rekombinant quadrivalent vaccine. Vaccinen består af højtopenkede viruslignende partikler (VLP'er) af det vigtigste kapsidprotein L1 fra HPV-typerne 6, 11, 16 og 18. VLP'erne indeholder ikke noget virus-DNA. De kan ikke inficere celler, reproducere sig eller forårsage sygdom. HPV inficerer kun mennesker. Dyreforsøg med analoge papillomavira indikerer imidlertid, at L1 VLP-vaccinernes effekt medieres af udviklingen af humoralt antistofrespons.

HPV 16 og HPV 18 antages at være ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af cancer i livmoderhalsen, 80 % af tilfældene af adenocarcinoma in situ (AIS), 45-70 % af tilfældene af high-grade cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 2/3), 25 % af tilfældene af low-grade cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 1), cirka 70 % af tilfældene af HPV-relaterede high-grade intraepiteliale neoplasier i vulva (VIN 2/3) og intraepiteliale neoplasier i vagina (VaIN 2/3). HPV 6 og 11 er ansvarlige for cirka 90 % af alle kondylomer og 10 % af tilfældene af low-grade cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 1). CIN 3 og AIS er blevet accepteret som umiddelbare forstadier til invasiv cervixcancer.

Termen ”præmaligne genitale læsioner” som anvendes i pkt. 4.1, refererer til high-grade cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 2/3), high-grade vulval intraepitelial neoplasie (VIN 2/3) og high-grade vaginal intraepitelial neoplasie (VaIN 2/3).

Indikationen er baseret på demonstration af Gardasils virkning hos kvinder i alderen 16-45 år og hos mænd i alderen 16-26 år og på demonstration af Gardasils immunogenicitet hos børn og unge i alderen 9-15 år.

Kliniske studier

Effekt hos kvinder fra 16 til 26 år

Gardasils effekt hos kvinder i alderen fra 16 til 26 år blev vurderet i 4 placebo-kontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede kliniske fase II og III studier. Studierne inkluderede 20.541 kvinder, der blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV infektion.

De primære effektmål omfattede HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret vulva- og vaginallæsioner (kondylomer, VIN, VaIN) og alle grader af CIN og cervixcancer (Protokol 013, FUTURE I), HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3 og AIS og cervixcancer (Protokol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16-, eller 18-relateret persisterende infektion og sygdom (Protokol 007) og HPV 16-relateret persisterende infektion (Protokol 005).

Effektresultaterne præsenteres for den kombinerede analyse af studieprotokollerne. Effekten over for HPV 16/18-relateret CIN 2/3 eller AIS er baseret på data fra protokollerne 005 (kun HPV 16-relaterede effektmål), 007, 013 og 015. Effekten for alle øvrige endepunkter er baseret på

protokollerne 007, 013 og 015. Median opfølgningstid i disse studier var 4,0; 3,0; 3,0 og 3,0 år for henholdsvis protokol 005, protokol 007, protokol 013 og protokol 015. Median opfølgningstid i de kombinerede protokoller (005, 007, 013 og 015) var 3,6 år. Resultater fra de individuelle studier understøtter resultaterne fra den kombinerede analyse. Gardasil var effektiv mod HPV-sygdom forårsaget af hver af de fire vaccine-HPV-typer. Ved studieafslutning blev de personer, der var rekrutteret til de to fase III-studier (protokol 013 og protokol 015), fulgt i op til 4 år (median 3,7 år).

Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2/3 (moderat til high-grade dysplasi) og adenocarcinoma in situ (AIS) blev anvendt som en surrogatmarkør for cervikal cancer i de kliniske studier.

Effekt hos kvinder, der var naive over for de(n) relevante vaccine-HPV-type(r)

De primære effektanalyser for vaccine-HPV-typer (HPV 6, 11, 16 og 18) blev udført i per-protokol effekt (PPE) populationen (dvs. alle tre vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra studieprotokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. I alt var 73 % af kvinderne naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer på rekrutteringstidspunktet.

Resultater for relevante effektmål analyseret 2 år efter rekruttering og ved studiets afslutning (median varighed for opfølgning = 3,6 år) i per-protokol populationen er gengivet i tabel 2.

I en supplerende analyse blev Gardasils effekt mod HPV 16/18-relateret CIN 3 og AIS evalueret.

Tabel 2: Analyse af Gardasils effekt imod high-grade cervixlæsioner i PPE-populationen

	Gardasil	Placebo	% Effekt ved 2 år (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% Effekt*** ved studiets afslutning (95 % CI)
	Antal tilfælde	Antal tilfælde		Antal tilfælde	Antal tilfælde	
	Antal personer*	Antal personer*		Antal personer*	Antal personer*	
HPV 16/18-relateret CIN 2/3 eller AIS	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 16/18-relateret CIN 3	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18-relateret AIS	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)

*Antal personer med mindst et opfølgingsbesøg efter måned 7.

** Baseret på virologiske evidens er det ene tilfælde af CIN 3 hos en patient, der var kronisk inficeret med HPV 52, sandsynligvis kausalt relateret til HPV 52. HPV 16 blev kun fundet i 1 af 11 prøver (ved måned 32,5) og blev ikke påvist i væv, der blev udtaget under LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Det andet tilfælde af CIN 3 blev observeret hos en patient, der var inficeret med HPV 51 på dag 1 (i 2 ud af 9 prøver); HPV 16 blev detekteret i en biopsi foretaget ved måned 51 (i 1 ud af 9 prøver), og HPV 56 blev detekteret i 3 ud af 9 prøver i væv, der blev udtaget under LEEP ved måned 52.

***Patienterne blev fulgt i op til 4 år (median 3,6 år).

Bemærk: Punktestimater og konfidensintervaller er justeret for person-opfølgningstidspunkt.

Ved studieafslutning og i de kombinerede protokoller var:

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN 1 95,9 % (95 % CI: 91,4; 98,4),

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2),

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret VIN2/3 og VaIN 2/3 henholdsvis 100 % (95 % CI: 67,2; 100) og 100 % (95 % CI: 55,4; 100),

Effekten af Gardasil imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9).

I protokol 012 var effekten af Gardasil med udgangspunkt i 6-måneders definitionen af persisterende infektion [prøver positive ved 2 eller flere følgende besøg efter hinanden med et interval på 6 måneder (± 1 måned) eller længere] henholdsvis 98,7 % (95 % CI: 95,1; 99,8) for HPV 16, og 100 % (95 % CI: 93,2; 100) for HPV 18 efter en opfølgning på op til 4 år (gennemsnitligt 3,6 år). For 12-måneders definitionen af persisterende infektion, var effekten henholdsvis 100 % (95 % CI: 93,9; 100) for HPV 16, og 100 % (95 % CI: 79,9; 100) for HPV 18.

Effekt hos kvinder med tegn på HPV 6-, 11-, 16- eller 18-infektion eller sygdom på dag 1

Der var ingen evidens for beskyttelse imod sygdom forårsaget af vaccine-HPV-typer, over for hvilke kvinder var PCR-positive på dag 1. Kvinder, som allerede var inficeret med en eller flere vaccine-relaterede HPV-typer forud for vaccination, var beskyttet imod klinisk sygdom forårsaget af de resterende vaccine-HPV-typer.

Effekt hos kvinder med eller uden forudgående infektion eller sygdom grundet HPV 6, 11, 16 eller 18

Den modificerede intention to treat (ITT) population inkluderede kvinder uanset baseline HPV-status på dag 1, der fik mindst en vaccination, og for hvem registrering af sygdomstilfælde påbegyndtes 1 måned efter administration af første dosis. Ved rekruttering ligner denne population den generelle kvindelige befolkning for så vidt angår forekomst af HPV-infektion eller -sygdom. Resultaterne er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3: Effekt af Gardasil imod high-grade cervixlæsioner i den modificerede ITT-population, der inkluderer kvinder uanset baseline HPV-status.

	Gardasil	Placebo	% Effekt** Ved 2 år (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% Effekt** ved studiets afslutning (95 % CI)
	Antal tilfælde	Antal tilfælde		Antal tilfælde	Antal tilfælde	
	Antal personer*	Antal personer*		Antal personer*	Antal personer*	
HPV 16- eller HPV 18-relateret CIN 2/3 eller AIS	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18- relateret CIN 3	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0; 57,9)
HPV 16/18- relateret AIS	5 9.831	11 9.896	54,3 (<0; 87,6)	6 9.836	15 9.904	60,0 (<0; 87,3)

*Antal personer med mindst et opfølgingsbesøg efter 30 dage efter dag 1

**Procentuel effekt beregnes ud fra de kombinerede protokoller. Effekten over for HPV 16/18-relateret CIN 2/3 eller AIS er baseret på data fra protokollerne 005 (kun HPV 16-relaterede effektmål), 007, 013 og 015. Patienterne blev fulgt i op til 4 år (median 3,6 år).

Bemærk: Punktestimater og konfidensintervaller er justeret for opfølgningstid

Effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret VIN 2/3 var 73,3 % (95 % CI: 40,3; 89,4), imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret VaIN 2/3 var den 85,7 % (95 % CI: 37,6; 98,4) og imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer 80,3 % (95 % CI: 73,9; 85,3) i de kombinerede protokoller ved studieafslutning.

På dag 1 havde sammenlagt 12 % af den kombinerede studiepopulation en abnorm Pap-test, der kunne indikere CIN. Vaccinens effekt forblev høj hos kvinder, som havde en abnorm Pap-test på dag 1, og som var naive over for de relevante vaccine-HPV-typer på dag 1. Der blev ikke set nogen vaccineeffekt hos kvinder, som havde en abnorm Pap-test ved dag 1, og som allerede var inficeret med de relevante vaccine-HPV-typer ved dag 1.

Beskyttelse imod den overordnede byrde af cervikal HPV-sygdom hos 16- til 26-årige kvinder

Gardasil's virkning på den overordnede risiko for cervikal HPV-sygdom (dvs. sygdom forårsaget af enhver HPV-type) blev evalueret fra og med 30 dage efter den første dosis hos 17.599 personer

rekrutteret til de to fase III-effektstudier (protokollerne 013 og 015). Hos kvinder, som var naive over for 14 almindeligt forekommende HPV-typer, og som havde en negativ Pap-test, ved dag 1, havde Gardasil ved studieafslutning reduceret incidensen af CIN 2/3 eller AIS forårsaget af vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-typer med 42,7 % (95 % CI : 23,7; 57,3) og af kondylomer med 82,8 % (95 % CI: 74,3; 88,8).

Eftersom Gardasil ikke påvirker forløbet af infektioner eller sygdom, som er til stede ved vaccinationens påbegyndelse, var fordelene ved vaccinen for så vidt angår den overordnede forekomst af CIN 2/3 eller AIS (forårsaget af enhver HPV-type) og af kondylomer meget lavere i den modificerede ITT-population med en reduktion på henholdsvis 18,4 % (95 % CI: 7,0; 28,4) og 62,5 % (95 % CI: 54,0; 69,5).

Virkning på definitive cervikale behandlingsprocedurer

Gardasils virkning på frekvensen af definitive cervikale behandlingsprocedurer uanset udløsende HPV-typer blev evalueret hos 18.150 personer rekrutteret til protokollerne 007, 013 og 015. I den HPV-naive population (naive over for 14 almindeligt forekommende HPV-typer og med negativ Pap-test ved dag 1) reducerede Gardasil antallet af kvinder, som fik foretaget en definitiv cervikal behandlingsprocedure (Loop Electro-Excision Procedure eller koldknivskonisering) med 41,9 % (95 % CI: 27,7; 53,5). I ITT-populationen var den tilsvarende reduktion 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Effekt af krydsbeskyttelse

Gardasils virkning over for CIN (af enhver grad) og CIN 2/3 eller AIS forårsaget af 10 ikke-vaccine-HPV-typer (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), der er strukturelt relateret til HPV 16 eller HPV 18, blev evalueret i den kombinerede fase III-effektdatabase (N = 17.599) efter en median opfølgningstid på 3,7 år (ved studieafslutning). Effekt over for sygdoms-endepunkter forårsaget af præspecificerede kombinationer af ikke-vaccine-HPV-typer blev målt. Studierne var ikke designet til at vurdere effekten over for sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer.

Den primære analyse blev udført på type-specifikke populationer, hvor det var et krav, at kvinder var negative for den type, der blev analyseret for, men kunne være positive for andre HPV-typer (96 % af den samlede population). Den primære analyse efter 3 år nåede ikke statistisk signifikans for alle præspecificerede endepunkter. De endelige resultater ved studieafslutning for den kombinerede incidens af CIN 2/3 eller AIS i denne population efter en median opfølgningstid på 3,7 år er vist i tabel 4. For de sammensatte endepunkter blev der påvist en statistisk signifikant effekt over for sygdom forårsaget af HPV-typer, der fylogenetisk var relateret til HPV 16 (primært HPV 31), mens der ikke sås nogen statistisk signifikant effekt for HPV-typer, der fylogenetisk var relateret til HPV 18 (herunder HPV 45). For de 10 individuelle HPV-typer var der alene statistisk signifikans for HPV 31.

Tabel 4: Resultater for CIN 2/3 eller AIS hos type-specifikke HPV-naive personer[†] (resultater ved studieafslutning)

Naive over for ≥ 1 HPV-type				
Sammensat endepunkt	Gardasil	Placebo	% Effekt	95 % CI
	tilfælde	tilfælde		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 ikke-vaccine-HPV-typer	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16-relaterede typer (A9 arter)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0; 61,0 [†]
HPV-18-relaterede typer (A7 arter)	34	46	25,9 %	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8 [†]
A5 arter (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5 [†]
A6 arter (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5 [†]
[†] Studierne var ikke designet til at vurdere effekt over for sygdom forårsaget af individuelle HPV-typer. [*] Effekt var baseret på reduktion af HPV 31-relateret CIN 2/3 eller AIS [§] Effekt var baseret på reduktion af HPV 31-, 33-, 52- og 58-relateret CIN 2/3 eller AIS Inkluderer assay- identificerede ikke-vaccine-HPV-typer 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59.				

Effekt hos kvinder fra 24 til 45 år

Gardasils effekt hos kvinder fra 24 til 45 år blev vurderet i et klinisk, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie (protokol 019, FUTURE III) med i alt 3.817 kvinder, som blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion.

De primære effektmål omfattede den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- eller 18- samt HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion (6 måneders definition), kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer. Median opfølgningstid var 4,0 år.

Effekt hos kvinder, naive over for de(n) relevante vaccine HPV-typer

De primære effektanalyser blev udført i per-protokol effekt (PPE) populationen (dvs. alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra studieprotokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7)). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. På rekrutteringstidspunktet var i alt 67 % af personerne naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer.

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 88,7 % (95 % CI: 78,1; 94,8).

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7)

Effekt hos kvinder med og uden tidligere infektion eller sygdom, som skyldes HPV 6, 11, 16 eller 18

Fuldt analysesæt (også kaldt ITT-populationen) inkluderede kvinder uanset baseline HPV-status på dag 1, som fik mindst en vaccination, og hvor registrering af endepunkter påbegyndtes på dag 1. Ved

rekruttering ligner denne population den generelle kvindelige befolkning med hensyn til prævalens af HPV-infektion eller sygdom.

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner og alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 47,2 % (95 % CI: 33,5; 58,2).

Effekten af Gardasil imod den kombinerede forekomst af HPV 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kondylomer, vulva- og vaginallæsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 41,6 % (95 % CI: 24,3; 55,2).

Effekt hos kvinder (16-45 år) med tegn på tidligere HPV-infektion med en af vaccinetyperne (seropositiv), men som ikke længere var detekterbar (PCR-negativ) på starttidspunktet for vaccination

I post hoc analyser af personer (der fik mindst én vaccination) med tegn på tidligere HPV-infektion med en af vaccinetyperne (seropositiv), men som ikke længere var detekterbar (PCR-negativ) på starttidspunktet for vaccination var Gardasils forebyggende effekt over for recidiv forårsaget af den samme HPV type 100 % (95 % CI: 62,8; 100,0; 0 *versus* 12 tilfælde [n = 2.572 i poolede studier med unge kvinder]) mod HPV 6-, 11-, 16- og 18 relateret CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 og kondylomer hos kvinder 16-26 år. Effekten mod HPV 16- og 18-relateret persisterende infektion var 68,2 % (95 % CI: 17,9; 89,5; 6 *versus* 20 tilfælde [n = 832 fra studier med unge og voksne kvinder]) hos kvinder 16-45 år.

Effekt hos mænd fra 16 til 26 år

Effekten blev vurderet imod HPV 6, 11, 16, 18-relaterede kondylomer, penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3, og persisterende infektion.

Gardasils effekt hos 16-26-årige mænd blev vurderet i et klinisk, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie (Protokol 020) med i alt 4.055 mænd, der blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelse af HPV-infektion. Median opfølgningstid var 2,9 år.

Effekten imod anal intraepitelial neoplasi (AIN grad 1/2/3) og analcancer samt intraanal persisterende infektion blev vurderet i en undergruppe på 598 mænd (GARDASIL = 299; placebo = 299) i Protokol 020, der identificerede sig selv som mænd, som har sex med mænd (MSM-population).

MSM har en større risiko for anal HPV-infektion i forhold til den almene befolkning, og den absolutte gevinst ved vaccination med henblik på forebyggelse af analcancer i den almene befolkning forventes at være meget lav.

Hiv-infektion var et eksklusionskriterium (se også pkt. 4.4).

Effekt hos mænd, der er naive over for de relevante vaccine-HPV-typer

De primære effektanalyser for vaccine-HPV-typer (HPV 6, 11, 16, 18) blev udført i per-protokol effekt (PPE)-populationen (dvs. alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, ingen væsentlige afvigelser fra protokollen og naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter tredje dosis (måned 7)). Måling af effekt blev påbegyndt efter kontrolbesøget i måned 7. I alt var 83 % af mændene (87 % af de heteroseksuelle mænd og 61 % af MSM) naive (PCR-negative og seronegative) over for alle 4 HPV-typer på rekrutteringstidspunktet.

Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 2/3 (moderat til high-grade dysplasi) blev anvendt som surrogatmarkør for analcancer i de kliniske studier.

Resultaterne for relevante effektmål analyseret ved studiets afslutning (median opfølgningstid = 2,4 år) i per-protokol-populationen er gengivet i Tabel 5. Der blev ikke påvist effekt imod PIN grad 1/2/3.

Tabel 5: Effekt af Gardasil imod eksterne genitale læsioner hos PPE*-populationen af mænd på 16-26 år

Effekt mål	Gardasil		Placebo		% Effekt (95 % CI)
	N	Antal tilfælde	N	Antal tilfælde	
HPV 6/11/16/18-relaterede eksterne genitale læsioner					
Eksterne genitale læsioner	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Kondylomer	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Personerne i PPE-populationen fik alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter rekruttering, havde ingen væsentlige afvigelser, og var naive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for første dosis og indtil 1 måned efter 3. dosis (måned 7).

Ved studieafslutning viste analysen for anallæsioner i MSM-populationen (median opfølgningstid var 2,15 år) en forebyggende effekt imod HPV 6 -, 11 -, 16 -, 18-relateret AIN 2/3 74,9 % (95 % CI: 8,8; 95,4; 3/194 *versus* 13/208) og imod HPV 16 - eller 18-relateret AIN 2/3 86,6 % (95 % CI: 0,0; 99,7; 1/194 *versus* 8/208).

Effekt hos mænd med eller uden forudgående infektion eller sygdom på grund af HPV 6, 11, 16 eller 18

Fuldt analysesæt inkluderede mænd uanset baseline-HPV-status på dag 1, som fik mindst 1 vaccination og hvor registrering af endepunkter påbegyndtes på dag 1. Ved rekruttering ligner denne population den generelle mandlige befolkning med hensyn til prævalens af HPV-infektion eller -sygdom.

Gardasils effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer var 68,1 % (95 % CI: 48,8; 79,3).

Gardasils effekt imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede AIN 2/3 og HPV 16- eller 18-relaterede AIN 2/3 i MSM-substudiet var 54,2 % (95 % CI: 18,0; 75,3; 18/275 *versus* 39/276) og 57,5 % (95 % CI: -1,8; 83,9; 8/275 *versus* 19/276 tilfælde).

Beskyttelse mod den overordnede byrde af HPV-sygdom hos 16-26-årige mænd

Gardasils indflydelse på den overordnede risiko for eksterne genitale læsioner blev evalueret efter den første dosis hos 2.545 personer rekrutteret i fase III-effektstudiet (Protokol 020). Hos mænd, som var naive over for 14 almindeligt forekommende HPV-typer, reducerede Gardasil forekomsten af eksterne genitale læsioner forårsaget af vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-typer med 81,5 % (95 % CI: 58,0; 93,0). Eftersom Gardasil ikke påvirker forløbet af infektioner eller sygdom, som er til stede ved vaccinationens påbegyndelse, var fordelene ved vaccinen for så vidt angår den overordnede forekomst af EGL lavere i fuldt analysesæt (*full analysis set* - FAS)-populationen med en reduktion på 59,3 % (95 % CI: 40,0; 72,9).

Virkingen på biopsi- og definitive behandlingsprocedurer

Gardasils indflydelse på frekvensen af biopsi og behandling af EGL, uanset kausal HPV-type, blev evalueret hos 2.545 personer rekrutteret til Protokol 020. I den HPV-naive population (naive over for 14 almindeligt forekommende HPV-typer) reducerede Gardasil andelen af mænd, der fik foretaget en biopsi, med 54,2 % (95 % CI: 28,3; 71,4), og andelen, som fik behandling, med 47,7 % (95 % CI: 18,4; 67,1), ved slutningen af studiet. I FAS-populationen var den tilsvarende reduktion 45,7 % (95 % CI: 29,0; 58,7) og 38,1 % (95 % CI: 19,4; 52,6).

Immunogenicitet

Analysen til måling af immunrespons

Man har for HPV-vacciner ikke kunne identificere et minimums antistofniveau, som er associeret med beskyttelse.

Gardasil immunogenicitet vurderedes hos 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409) piger og kvinder i alderen 9 til 26 år, hos 5.417 (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308) drenge og mænd i alderen 9 til 26 år samt hos 3.819 kvinder mellem 24 til 45 år (Gardasil n = 1.911, placebo n = 1.908).

Typespecifikke immunanalyser, kompetitiv Luminex-baseret immunanalyse (cLIA) med typespecifikke standarder blev brugt til at vurdere immunogenicitet for hver af vaccinetypene. Denne analyse måler antistoffer imod en enkelt neutraliserende epitop for hver enkelt af HPV-typerne.

Immunrespons over for Gardasil 1 måned efter 3. dosis

I de kliniske studier af kvinder mellem 16 og 26 år blev i alt 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % og 99,5 % af de kvinder, der fik Gardasil, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV-18 seropositive én måned efter 3. dosis. I det kliniske studie af kvinder mellem 24 og 45 år, blev 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % og 97,4 % af de kvinder, der fik Gardasil, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive én måned efter 3. dosis. I det kliniske studie af mænd mellem 16 til 26 år blev i alt 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % og 97,4 % af de personer, der fik Gardasil, anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive én måned efter 3. dosis. Gardasil fremkaldte høje anti-HPV geometriske middeltitre (GMT'er) én måned efter 3. dosis i alle testede aldersgrupper.

Som forventet var de observerede antistofititre lavere hos kvinder fra 24 til 45 år (protokol 019) end hos kvinder fra 16 til 25 år.

Anti-HPV-niveauerne hos personer i placebogruppen, som havde overstået en HPV-infektion (seropositive og PCR-negative), var væsentligt lavere end dem, der induceredes af vaccinen. Hertil kommer, at anti-HPV-niveauerne (GMT'er) hos vaccinerede personer forblev på eller over serostatus-cut-off under langtidsopfølgningen i fase III-studierne (se afsnittet om "Persistens af Gardasil immunrespons i kliniske studier").

Gardasil effekt hos kvinder overført på piger

Et klinisk studie (Protokol 016) sammenlignede Gardasil immunogenicitet i 10- til 15-årige piger, med den der sås i 16- til 23-årige kvinder. I vaccinegruppen blev 99,1 til 100 % seropositive for alle vaccine-serotyper 1 måned efter 3. dosis.

Tabel 6 sammenligner anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT'er 1 måned efter 3. dosis hos 9 til 15-årige piger med de tilsvarende værdier for 16 til 26-årige kvinder.

Tabel 6: Immunogenicitetssammenligning mellem 9- til 15-årige piger og 16- til 26-årige kvinder (per-protokol-population) baseret på titre målt med cLIA

	9- til 15-årige piger (Protokol 016 og 018)			16- til 26-årige kvinder (Protokol 013 og 015)	
	N	N	GMT (95 % CI)	N	GMT (95 % CI)
HPV 6	883	915	929 (8.74; 987)	2.631	543 (526; 560)
HPV 11	884	915	1.303 (1.223; 1.388)	2.655	762 (735; 789)
HPV 16	881	913	4.909 (4.548; 5.300)	2.570	2.294 (2.185; 2.408)
HPV 18	886	920	1.040 (965; 1.120)	2.796	462 (444; 480)

GMT- Geometrisk gennemsnitstiter i mMU/ml (mMU = milli-Merck-enheder)

Anti-HPV-responser ved måned 7 blandt 9 til 15 år gamle piger var ikke mindre end anti-HPV-responser i 16 til 26 år gamle kvinder, for hvem effekten var blevet bestemt i fase III-studierne. Immunogenicitet var relateret til alder, og anti-HPV-niveauer ved måned 7 var signifikant højere i unge personer under 12-års alderen end i dem, der var over denne alder.

På grundlag af denne immunogenicitetssammenligning antages der at være en sammenlignelig effekt af Gardasil hos 9- til 15-årige piger.

Gardasils effekt hos mænd overført til drenge

Tre kliniske studier (Protokollerne 016, 018 og 020) blev brugt til at sammenligne Gardasils immunogenicitet hos 9-15-årige drenge med den, der sås hos 16-26-årige mænd. I vaccinegruppen blev 97,4 til 99,9 % seropositive over for alle vaccine-serotyper 1 måned efter 3. dosis.

Tabel 7 sammenligner anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT'er 1 måned efter 3. dosis hos 9-15-årige drenge med de tilsvarende for 16-26-årige mænd.

Tabel 7: Immunogenicitetssammenligning mellem 9-15-årige drenge og 16-26-årige mænd (per-protokol-population) baseret på titre målt med cLIA

	9-15-årige drenge		16-26-årige mænd	
	n	GMT (95 % CI)	N	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1.038 (964; 1.117)	1.093	448 (419; 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299; 1.481)	1.093	624 (588; 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601; 6.549)	1.136	2.403 (2.243; 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249; 1.475)	1.175	403 (375; 433)

GMT- Geometrisk gennemsnitstiter i mMU/ml (mMU = milli-Merck-enheder)

Anti-HPV-respons i måned 7 hos 9-15-årige drenge antages at være sammenlignelige med anti-HPV-respons hos 16-26-årige mænd, for hvem effekten var blevet bestemt i fase III-studierne. Immunogenicitet var relateret til alder, og anti-HPV-niveauet ved måned 7 var signifikant højere hos unge personer.

På grundlag af denne immunogenicitetssammenligning antages der at være sammenlignelig effekt af Gardasil hos 9-15-årige drenge.

Persistens af Gardasils immunrespons i kliniske studier

Hos kvinder i alderen fra 16 til 26 år var den længste opfølgning af immunogenicitet i protokol 007, hvor der sås der høje niveauer af anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT'er ved måned 7. GMT'erne faldt frem til måned 24, hvorefter de stabiliseredes indtil måned 60. Immunitetens præcise varighed efter en 3-dosis serie er ikke blevet fastlagt.

Ved afslutning af fase III-studierne af kvinder i alderen fra 16 til 26 år var i alt 90 %, 95 %, 98 % og 60 % af de kvinder, der fik Gardasil i en per-protokol immunogenicitetspopulation, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive målt med cLIA.

I fase III-studiet af kvinder i alderen 24 til 45 år var 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % og 47,9 % af de kvinder, der fik Gardasil i per-protokol immunogenicitetspopulationen, anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- henholdsvis anti-HPV 18-seropositive målt med cLIA efter en median opfølgningstid på 4,0 år.

I fase III-studiet af mænd i alderen 16 til 26 år var i alt 88,9 %, 94,0 %, 97,9 % og 57,1 % af de personer, der fik Gardasil i en per-protokol immunogenicitetspopulation, henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive målt med cLIA efter en median opfølgningstid på 2,9 år.

I den længerevarende opfølgning af kvinder fra 16 til 45 år og mænd fra 16 til 26 år var de personer, der var seronegative over for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 i cLIA, stadig beskyttet mod klinisk sygdom ved studiets afslutning.

Evidens for immunhukommelsesrespons (anamnestisk respons)

Der sås evidens for immunhukommelsesrespons hos vaccinerede kvinder, som var seropositive over for de(n) relevante HPV-type(r) forud for vaccination. Desuden udviste en undergruppe af de

vaccinerede kvinder, som modtog en belastningsdosis af Gardasil 5 år efter påbegyndelsen af vaccinationerne en hurtig og kraftig immunhukommelsesrespons. Responsen oversteg det anti-HPV GMT, der sås 1 måned efter dosis 3.

Hiv-inficerede forsøgspersoner

Et studie, som dokumenterer Gardasils sikkerhed og immunogenicitet, blev gennemført med 126 hiv-inficerede forsøgspersoner i alderen fra 7 til 12 år (hvoraf 96 fik Gardasil). Serokonversion over for alle fire antigener forekom hos flere end 96 % af forsøgspersonerne. GMT'erne var noget lavere end rapporteret i studier med ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner på samme alder. Den kliniske relevans af det lavere respons er ikke kendt. Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med den set i studier med forsøgspersoner, som ikke var inficeret med hiv. Vaccinationen påvirkede ikke CD4% eller plasma-hiv-RNA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle studier af enkelt og gentagen dosistoksicitet og lokal tolerance.

Gardasil inducerede et specifikt antistofrespons mod HPV-type 6, 11, 16 og 18 i drægtige rotter efter en eller flere intramuskulære injektioner. Antistoffer over for alle fire HPV typer overførtes til afkommet under drægtighedsperioden og muligvis under diegivningen. Der var ingen behandlingsrelaterede effekt på afkommets udvikling, opførsel, reproduktion eller fertilitet.

GARDASIL indgivet til hanrotter med fuld human dosis (120 mikrogram total protein) havde ingen indflydelse på reproduktionsevne, herunder fertilitet, spermatal eller spermotilitet, og der var ingen betydelige vaccine-relaterede eller histomorfologiske ændringer i testiklerne og ingen effekt på testikelvægten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumchlorid,
L-histidin,
polysorbat 80
natriumborat,
vand til injektionsvæsker

Vedr. adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses. Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i en fyldt sprøjte (glas) med stempelstopper (silikonebehandlet FluroTec-belagt brombutylelastomer eller ikke-belagt klorbutylelastomer) og hætte (brombutyl) uden kanyler eller med en eller to kanyler – pakkestørrelse på 1, 10 eller 20.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse og anden håndtering

- Gardasil leveres i en fyldt injektionssprøjte klar til brug til intramuskulær injektion (i.m.) fortrinsvis i deltoideaområdet på overarmen.
- Hvis der medfølger 2 kanyler af forskellig længde i pakningen, skal man vælge den kanyler, hvis længde kan sikre intramuskulær injektion afhængig af patientens størrelse og vægt.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for tilstedeværelsen af partikler og misfarvning forud for indgivelse. Kasser vaccinen, hvis der ses partikler, eller hvis den fremstår misfarvet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Anvendelse af fyldt injektionssprøjte

Ryst omhyggeligt før brug. Montér kanylen ved at dreje den med uret indtil kanylen sidder godt og sikkert på sprøjten. Indgiv den fulde dosis i henhold til standardprotokollen.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2006

Dato for seneste fornyelse: 22. september 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER/FREMSTILLERE AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O.Box 4
West Point
PA 19486
USA

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
NL-2031 Haarlem
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

• ANDRE BETINGELSER

Pharmacovigilance system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 7, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdateringer af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

PSUR

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) årligt.

Officiel batchfrigivelse: Den officielle batchfrigivelse vil blive foretaget af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil i henhold til artikel 114 i Rådets direktiv 2001/83/EØF, med ændringer.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST TIL YDERKARTONEN**

Gardasil, suspension til injektion – hætteglas med én dosis, pakning med 1, 10, 20 stk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil, suspension til injektion
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) dosis indeholder:

HPV type 6 L1-protein	20 µg
HPV type 11 L1-protein	40 µg
HPV type 16 L1-protein	40 µg
HPV type 18 L1-protein	20 µg

adsorberet på amorf aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (225 µg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til injektion.
1 dosis hætteglas på 0,5 ml.
10 enkeltdoser hætteglas på 0,5 ml.
20 enkeltdoser hætteglas på 0,5 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intramuskulær brug (i.m.)
Ryst omhyggeligt før brug.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i yderkartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/357/001 – pakning med 1 stk.
EU/1/06/357/002 – pakning med 10 stk.
EU/1/06/357/018 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
MÆRKATTEKST TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG INDGIVELSESVej

Gardasil, suspension til injektion.
Intramuskulær brug.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis, 0,5 ml.

6. ANDET

Sanofi Pasteur MSD SNC

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDERKARTON**

Gardasil, suspension til injektion – fyldt sprøjte uden kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil, suspension til injektion i fyldt sprøjte
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

HPV type 6 L1-protein	20 µg
HPV type 11 L1-protein	40 µg
HPV type 16 L1-protein	40 µg
HPV type 18 L1-protein	20 µg

adsorberet på amorft aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (225 µg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vand til injektioner

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til injektion i fyldt sprøjte.

1 dosis på 0,5 ml i fyldt sprøjte uden kanyle.

10 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter uden kanyler.

20 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter uden kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/357/003 – pakning med 1 stk.
EU/1/06/357/004 – pakning med 10 stk.
EU/1/06/357/019 – pakning med 20 stk.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST TIL YDERKARTONEN**

Gardasil, suspension til injektion – fyldt sprøjte med én kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil, suspension til injektion i fyldt sprøjte
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

HPV type 6 L1-protein	20 µg
HPV type 11 L1-protein	40 µg
HPV type 16 L1-protein	40 µg
HPV type 18 L1-protein	20 µg

adsorberet på amorf aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (225 µg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til injektion i fyldt sprøjte.

1 dosis på 0,5 ml i fyldt sprøjte med 1 kanyle.

10 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter med 1 kanyle til hver.

20 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter med 1 kanyle til hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/357/005 – pakning med 1 stk.
EU/1/06/357/006 – pakning med 10 stk.
EU/1/06/357/020 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST TIL YDERKARTONEN**

Gardasil, suspension til injektion – fyldt sprøjte med to kanyler, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil, suspension til injektion i fyldt sprøjte
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

HPV type 6 L1-protein	20 µg
HPV type 11 L1-protein	40 µg
HPV type 16 L1-protein	40 µg
HPV type 18 L1-protein	20 µg

adsorberet på amorf aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (225 µg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til injektion i fyldt sprøjte.
1 dosis på 0,5 ml i fyldt sprøjte med 2 kanyler.
10 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter med 2 kanyler til hver.
20 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter med 2 kanyler til hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)
Ryst omhyggeligt før brug.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/357/007 – pakning med 1 stk.
EU/1/06/357/008 – pakning med 10 stk.
EU/1/06/357/021 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Mærkattekst til fyldt sprøjte.

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG INDGIVELSESVej

Gardasil, suspension til injektion i fyldt sprøjte.

i.m. brug.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis, 0,5 ml.

6. ANDET

Sanofi Pasteur MSD SNC

**B. INDLÆGSSEDDEL
(HÆTTEGLAS)**

INDLÆGSSEDDEL: OPLYSNINGER TIL BRUGEREN

Gardasil, suspension til injektion

Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, før du eller dit barn vaccineres.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Gardasil
3. Sådan gives Gardasil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Gardasil er en vaccine. Vaccination med Gardasil sker med henblik på at beskytte imod sygdomme og infektioner forårsaget af human papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 og 18.

Disse sygdomme inkluderer livmoderhalskræft, forstadier til kræft i kønsorganerne (livmoderhalsen, ydre kønsorganer og skeden) og kønsvorter hos mænd og kvinder. HPV-typerne 16 og 18 er ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft og 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer og skeden. HPV-typerne 6 og 11 er ansvarlige for cirka 90 % af tilfældene af kønsvorter.

Gardasil er beregnet til at forebygge disse sygdomme. Vaccinen anvendes ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme. Gardasil har ingen effekt hos personer, som allerede har en infektion eller sygdom, der skyldes nogle af HPV-typerne i vaccinen. Hos personer, som allerede er inficeret med en eller flere af de HPV-typer, der indgår i vaccinen, kan Gardasil dog stadig forebygge sygdomme, som skyldes de andre HPV-typer, som vaccinen beskytter imod.

Gardasil kan ikke forårsage de sygdomme, som vaccinen beskytter imod.

Gardasil afstedkommer produktion af type-specifikke antistoffer og har i kliniske studier vist sig at kunne forebygge HPV 6-, 11-, 16-, og 18-relaterede sygdomme hos kvinder i alderen 16-45 år og hos mænd i alderen 16-26 år. Vaccinen afstedkommer også produktion af typespecifikke antistoffer hos 9 til 15-årige børn og unge.

Gardasil skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR GARDASIL

Du/dit barn må ikke få Gardasil

- Hvis du eller dit barn er allergisk (overfølsom) over for de aktive stoffer eller nogen af de øvrige indholdsstoffer i Gardasil (se pkt. 6).
- Hvis du eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter at have modtaget en dosis Gardasil

- Hvis du eller dit barn har en sygdom med høj feber. Let feber eller øvre luftvejsinfektion (for eksempel forkølelse) er i sig selv ikke grund til at udsætte vaccination.

Vær ekstra forsigtig med at få Gardasil:

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn:

- har en blødningsforstyrrelse (en sygdom, der gør, at man bløder mere end normalt), for eksempel hæmofili
- har et svækket immunsystem, f.eks. som følge af en genetisk fejl, hiv-infektion eller medicin, der påvirker immunsystemet.

Der kan opstå besvimelser, sommetider ledsaget af fald, efter enhver injektion (især hos teenagere). Derfor skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som med enhver anden vaccine kan Gardasil ikke nødvendigvis beskytte 100 % af dem, der får vaccinen.

Gardasil beskytter ikke mod alle former for HPV. Derfor skal relevant beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme fortsat anvendes.

Gardasil beskytter ikke mod andre sygdomme, der ikke er forårsaget af HPV.

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig screening for livmoderhalskræft. Du skal blive ved med at følge din læges anvisninger vedrørende livmoderhalsundersøgelser/Pap-tests og forebyggende og beskyttende forholdsregler.

Hvilke andre vigtige ting, skal du eller dit barn vide om Gardasil

Varigheden af beskyttelse er for nuværende ikke kendt. Længerevarende opfølgingsstudier pågår med henblik på at fastlægge, hvorvidt en booster dosis behøves.

Brug af anden medicin

Gardasil kan gives samtidig med en Hepatitis B-vaccine eller med en kombineret boostervaccine indeholdende difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis (kighoste) [acellulær komponent] (aP) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (TdaP, Td-IPV, TdaP-IPV vacciner) på et separat injektionssted (et andet sted på kroppen, f.eks. den anden arm eller det andet ben) under samme besøg.

Gardasil vil muligvis ikke have en optimal virkning hvis:

- det anvendes sammen med medicin, der hæmmer immunsystemet.

I kliniske studier blev den beskyttelse, som opnåedes med Gardasil, ikke nedsat af præventionsmidler i tabletform (f.eks. p-piller) eller andre svangerskabsforebyggende midler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har brugt det for nyligt. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Spørg din læge til råds, hvis den person, som skal vaccineres, er gravid, prøver at blive gravid eller bliver gravid i løbet af vaccinationsforløbet. Kvinder, som bliver gravide, inden de er færdige med 3-dosis-forløbet, bør fuldføre deres vaccinationsplan efter fødslen.

Gardasil kan gives til kvinder, som ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke udført undersøgelser af indflydelsen på evnen til at køre bil og bruge maskiner.

3. SÅDAN GIVES GARDASIL

Gardasil gives af din læge som injektion. Gardasil er beregnet til unge og voksne fra 9-årsalderen og ældre. Den person, som skal vaccineres, skal have tre doser af vaccinen.

Første injektion: på den valgte dato

Anden injektion: ideelt set 2 måneder efter første injektion

Tredje injektion: ideelt set 6 måneder efter første injektion

Hvis det er nødvendigt med en anden vaccinationstidsplan, skal anden dosis gives mindst en måned efter den første dosis, og tredje dosis skal gives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser skal gives inden for en periode på et år. Lægen kan give dig yderligere oplysninger om dette.

Den person, som skal vaccineres, bør fuldføre tre-dosis vaccinationsforløbet, da man ellers ikke kan være sikker på at have fuld beskyttelse.

Gardasil indgives som en injektion gennem huden ind i musklen (helst en muskel i overarmen eller låret).

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller opløsninger i samme sprøjte.

Hvis du glemmer en vaccination med Gardasil:

Hvis du glemmer en planlagt injektion, vil din læge beslutte, hvornår den manglende dosis skal tages.

Det er vigtigt, at du følger din læges eller sygeplejerskes instrukser vedrørende ekstra besøg med henblik på supplerende doser. Hvis du glemmer eller ikke er i stand til at besøge din læge på det planlagte tidspunkt, skal du spørge din læge til råds. Hvis du får Gardasil som første dosis, skal de næste to doser, som fuldfører vaccinationsforløbet på 3 doser, også være Gardasil og ikke en anden HPV-vaccine.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Gardasil kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses efter brug af Gardasil:

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter): Bivirkninger på injektionsstedet, herunder smerte, hævelse og rødme. Hovedpine er også set.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): Bivirkninger på injektionsstedet, herunder blåt mærke, kløe, smerte i arme eller ben. Der er også indberettet feber og kvalme.

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter): Nældefeber (urticaria).

Meget sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter): Åndedrætsproblemer (bronkospasme) er blevet rapporteret.

Når Gardasil blev givet sammen med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent]

og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine under det samme besøg, var hovedpine og hævelser på injektionsstedet hyppigere.

Der er set bivirkninger efter markedsføring. Disse omfatter:

Besvimelse, som sommetider er ledsaget af rystelser eller rigiditet, er blevet rapporteret. Selv om besvimelsesepisoder er ualmindelige, skal patienterne holdes under opsyn i 15 minutter efter de er blevet vaccineret med HPV-vaccine.

Der er også set allergiske reaktioner. Disse kan omfatte åndedrætsbesvær, hvæsende åndedræt (bronkospasme), nældefeber og udslæt. Visse af disse reaktioner har været alvorlige.

Som ved andre vacciner er de følgende bivirkninger blevet rapporteret under almindelig brug: hævede lymfekirtler (hals, armhule eller lyske), Guillain-Barrés-syndrom (muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkroppen), svimmelhed, opkastning, ledsmerter, ømme muskler, unormal træthedsfølelse eller svaghed, kuldegysninger, en generel følelse af utilpashed, blødning eller en øget tendens til at få blå mærker samt infektion i huden på injektionsstedet.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Denne vaccine skal opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke denne vaccine efter den udløbsdato, som er angivet på mærkaten på hætteglasset og på yderkartonen (efter EXP). Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Spørg lægen eller apoteket hvis du efter at have læst denne indlægsseddel har yderligere spørgsmål.

Hvad Gardasil indeholder

De aktive stoffer er: højtrenset ikke-smitsomt protein for hver af human papillomavirus-typerne (6, 11, 16 og 18).

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

Human Papillomavirus ¹ type 6 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram
Human Papillomavirus ¹ type 11 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human Papillomavirus ¹ type 16 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human Papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Human papillomavirus = HPV

² L1 protein i form af viruslignende partikler produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorberet på amorf aluminiumhydroxyfosfat-sulfat-adjuvans (225 mikrogram Al)

De øvrige ingredienser i vaccinesuspensionen er følgende:

Natriumchlorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

1 dosis Gardasil injektionsvæske, suspension indeholder 0,5 ml.

Før omrystning kan Gardasil fremstå som en klar væske med et hvidt bundfald. Når Gardasil omrystes grundigt, bliver den til en hvid, uklar væske.

Gardasil leveres i pakker med 1, 10 eller 20 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrig

Fabrikant: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2031 BN Haarlem, Holland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den:

De kan finde yderligere information om Gardasil på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Vaccinen skal anvendes som den leveres; der er hverken behov for fortynding eller rekonstitution. Hele den anbefalede vaccinationsdosis bør anvendes.

Omrystes grundigt før brug. Produktet skal omrystes grundigt umiddelbart før indgivelsen for at holde vaccinen i suspension.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for tilstedeværelse af partikler og misfarvning forud for indgivelse. Kasser vaccinen, hvis der ses partikler, eller hvis den fremstår misfarvet.

**B. INDLÆGSSEDDEL
(FYLDTE SPRØJTER)**

INDLÆGSSEDDEL: OPLYSNINGER TIL BRUGEREN

Gardasil, suspension til injektion i fyldt sprøjte

Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, før du eller dit barn vaccineres.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide før du får Gardasil
3. Sådan gives Gardasil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Gardasil er en vaccine. Vaccination med Gardasil sker med henblik på at beskytte imod sygdomme og infektioner forårsaget af human papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 og 18.

Disse sygdomme inkluderer livmoderhalskræft, forstadier til kræft i kønsorganerne (livmoderhalsen, ydre kønsorganer og skeden) og kønsvorter hos mænd og kvinder. HPV-typerne 16 og 18 er ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft og 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer og skeden. HPV-typerne 6 og 11 er ansvarlige for cirka 90 % af tilfældene af kønsvorter.

Gardasil er beregnet til at forebygge disse sygdomme. Vaccinen anvendes ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme. Gardasil har ingen effekt hos personer, som allerede har en infektion eller sygdom, der skyldes nogle af HPV-typerne i vaccinen. Hos personer, som allerede er inficeret med en eller flere af de HPV-typer, der indgår i vaccinen, kan Gardasil dog stadig forebygge sygdomme, som skyldes de andre HPV-typer, som vaccinen beskytter imod.

Gardasil kan ikke forårsage de sygdomme, som vaccinen beskytter imod.

Gardasil afstedkommer produktion af type-specifikke antistoffer og har i kliniske studier vist sig at kunne forebygge HPV 6-, 11-, 16-, og 18-relaterede sygdomme hos kvinder i alderen 16-45 år og hos mænd i alderen 16-26 år. Vaccinen afstedkommer også produktion af typespecifikke antistoffer hos 9 til 15-årige børn og unge.

Gardasil skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR GARDASIL

Du/ dit barn må ikke få Gardasil:

- Hvis du eller dit barn er allergisk (overfølsom) over for de aktive stoffer eller nogen af de øvrige indholdsstoffer i Gardasil (se pkt. 6).
- Hvis du eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter at have modtaget en dosis Gardasil
- Hvis du eller dit barn har en sygdom med høj feber. Let feber eller øvre luftvejsinfektion (for

eksempel forkølelse) er i sig selv ikke grund til at udsætte vaccination.

Vær ekstra forsigtig med at få Gardasil:

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn:

- har en blødningsforstyrrelse (en sygdom, der gør, at man bløder mere end normalt), for eksempel hæmofili
- har et svækket immunsystem, f.eks. som følge af en genetisk fejl, hiv-infektion eller medicin, der påvirker immunsystemet.

Der kan opstå besvimelser, sommetider ledsaget af fald, efter enhver injektion (især hos teenagere). Derfor skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som med enhver anden vaccine kan Gardasil ikke nødvendigvis beskytte 100 % af dem, der får vaccinen.

Gardasil beskytter ikke mod alle former for HPV. Derfor skal relevant beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme fortsat anvendes.

Gardasil beskytter ikke mod andre sygdomme, der ikke er forårsaget af HPV.

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig screening for livmoderhalskræft. Du skal blive ved med at følge din læges anvisninger vedrørende livmoderhalsundersøgelser/Pap-tests og forebyggende og beskyttende forholdsregler.

Hvilke andre vigtige ting, skal du eller dit barn vide om Gardasil

Varigheden af beskyttelse er for nuværende ikke kendt. Længerevarende opfølgingsstudier pågår med henblik på at fastlægge, hvorvidt en booster dosis behøves.

Brug af anden medicin

Gardasil kan gives samtidig med en Hepatitis B-vaccine eller med en kombineret boostervaccine indeholdende difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis (kighoste) [acellulær komponent] (aP) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (TdaP, Td-IPV, TdaP-IPV vacciner) på et separat injektionssted (et andet sted på kroppen, f.eks. den anden arm eller det andet ben) under samme besøg.

Gardasil vil muligvis ikke have en optimal virkning hvis:

- det anvendes sammen med medicin, der hæmmer immunsystemet.

I kliniske studier blev den beskyttelse, som opnåedes med Gardasil, ikke nedsat af præventionsmidler i tabletform (f.eks. p-piller) eller andre svangerskabsforebyggende midler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har brugt det for nyligt. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Spørg din læge til råds, hvis den person, som skal vaccineres, er gravid, prøver at blive gravid eller bliver gravid i løbet af vaccinationsforløbet. Kvinder, som bliver gravide, inden de er færdige med 3-dosis-forløbet, bør fuldføre deres vaccinationsplan efter fødslen.

Gardasil kan gives til kvinder, som ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke udført undersøgelser af indflydelsen på evnen til at køre bil og bruge maskiner.

3. SÅDAN GIVES GARDASIL

Gardasil gives af din læge som injektion. Gardasil er beregnet til unge og voksne fra 9-årsalderen og ældre. Den person, som skal vaccineres, skal have tre doser af vaccinen.

Første injektion: på den valgte dato

Anden injektion: ideelt set 2 måneder efter første injektion

Tredje injektion: ideelt set 6 måneder efter første injektion

Hvis det er nødvendigt med en anden vaccinationstidsplan, skal anden dosis gives mindst en måned efter den første dosis, og tredje dosis skal gives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser skal gives inden for en periode på et år. Lægen kan give dig yderligere oplysninger om dette.

Den person, som skal vaccineres, bør fuldføre tre-dosis vaccinationsforløbet, da man ellers ikke kan være sikker på at have fuld beskyttelse.

Gardasil indgives som en injektion gennem huden ind i musklen (helst en muskel i overarmen eller låret).

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller opløsninger i samme sprøjte.

Hvis du glemmer en vaccination med Gardasil:

Hvis du glemmer en planlagt injektion, vil din læge beslutte, hvornår den manglende dosis skal tages.

Det er vigtigt, at du følger din læges eller sygeplejerskes instrukser vedrørende ekstra besøg med henblik på supplerende doser. Hvis du glemmer eller ikke er i stand til at besøge din læge på det planlagte tidspunkt, skal du spørge din læge til råds. Hvis du får Gardasil som første dosis, skal de næste to doser, som fuldfører vaccinationsforløbet på 3 doser, også være Gardasil og ikke en anden HPV-vaccine.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Gardasil kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses efter brug af Gardasil:

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter): Bivirkninger på injektionsstedet, herunder smerte, hævelse og rødme. Hovedpine er også set.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): Bivirkninger på injektionsstedet, herunder blå mærke, kløe, smerte i arme eller ben. Der er også indberettet feber og kvalme.

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter): Nældefeber (urticaria).

Meget sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter): Åndedrætsproblemer (bronkospasme) er blevet rapporteret.

Når Gardasil blev givet sammen med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine under det samme besøg, var hovedpine og hævelser på injektionsstedet hyppigere.

Der er set bivirkninger efter markedsføring. Disse omfatter:

Besvimelse, som sommetider er ledsaget af rystelser eller rigiditet, er blevet rapporteret. Selv om besvimelsesepisoder er ualmindelige, skal patienterne holdes under opsyn i 15 minutter efter de er blevet vaccineret med HPV-vaccine.

Der er også set allergiske reaktioner. Disse kan omfatte åndedrætsbesvær, hvæsende åndedræt (bronkospasme), nældefeber og udslæt. Visse af disse reaktioner har været alvorlige.

Som ved andre vacciner er de følgende bivirkninger blevet rapporteret under almindelig brug: hævede lymfekirtler (hals, armhule eller lyske), Guillain-Barrés-syndrom (muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkroppen), svimmelhed, opkastning, ledsmerter, ømme muskler, unormal træthedsfølelse eller svaghed, kuldegysninger, en generel følelse af utilpashed, blødning eller en øget tendens til at få blå mærker samt infektion i huden på injektionsstedet.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Denne vaccine skal opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke denne vaccine efter den udløbsdato, som er angivet på mærkaten på sprøjten og på yderkartonen (efter EXP). Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C). Må ikke nedfryses. Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Spørg lægen eller apoteket hvis du efter at have læst denne indlægsseddel har yderligere spørgsmål.

Hvad Gardasil indeholder

De aktive stoffer er: højtrenset ikke-smitsomt protein for hver af human papillomavirus-typerne (6, 11, 16 og 18).

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

Human Papillomavirus ¹ type 6 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram
Human Papillomavirus ¹ type 11 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human Papillomavirus ¹ type 16 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Human Papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Human papillomavirus = HPV

² L1 protein i form af viruslignende partikler produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorberet på amorf aluminiumhydroxyfosfat-sulfat-adjuvans (225 mikrogram Al)

De øvrige ingredienser i vaccinesuspensionen er følgende:

Natriumchlorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

1 dosis Gardasil injektionsvæske, suspension indeholder 0,5 ml.

Før omrystning kan Gardasil fremstå som en klar væske med et hvidt bundfald. Når Gardasil omrystes grundigt, bliver den til en hvid, uklar væske.

Gardasil leveres i pakker med 1, 10 eller 20 fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrig

Fabrikant: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2031 BN Haarlem, Holland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den:

De kan finde yderligere information om Gardasil på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

- Gardasil leveres i en fyldt injektionssprøjte klar til brug til intramuskulær injektion (i.m.) fortrinsvis i deltoideaområdet på overarmen.
- Hvis der medfølger 2 kanyler af forskellig længde i pakningen, skal man vælge den kanyle, hvis længde kan sikre intramuskulær injektion afhængig af patientens størrelse og vægt.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for tilstedeværelse af partikler og misfarvning forud for indgivelse. Kasser vaccinen, hvis der ses partikler, eller hvis den fremstår misfarvet. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Omrystes omhyggeligt før brug. Montér kanylen ved at dreje den med uret indtil kanylen sidder godt og sikkert på sprøjten. Indgiv den fulde dosis i henhold til standardprotokollen.