

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil injektionsvæske.

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

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 (0,225 milligram Al).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gardasil injektionsvæske, suspension.

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Før omrystning kan Gardasil fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald). Efter grundigt omrystning er den en hvid, uklar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gardasil er en vaccine til brug fra 9-årsalderen til forebyggelse af:

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

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

Gardasil bør anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer fra 9 år til og med 13 år

Gardasil kan administreres efter et program med 2 doser (0,5 ml ved måned 0 og 6) (se pkt. 5.1).

Hvis den anden vaccinedosis administreres tidligere end 6 måneder efter den første dosis, bør en tredje dosis altid administreres.

Alternativt kan Gardasil administreres efter et program med 3 doser (0,5 ml ved måned 0, 2 og 6). Den anden dosis bør administreres mindst en måned efter den første dosis, og den tredje dosis bør administreres mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser bør administreres inden for en periode på 1 år.

Personer på 14 år og derover

Gardasil bør administreres efter et program med 3 doser (0,5 ml ved måned 0, 2 og 6).

Anden dosis bør administreres mindst en måned efter den første dosis, og den tredje dosis bør administreres mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser bør administreres inden for en periode på 1 år.

Gardasil bør anvendes i overensstemmelse med officielle rekommandationer.

Pædiatrisk population

Gardasil's sikkerhed og virkning hos børn under 9 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

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

Behovet for en booster-dosis er ikke fastlagt.

Administration

Vaccinen bør 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 administration er blevet undersøgt. Disse administrationsmetoder kan derfor ikke anbefales (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

Administration 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

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

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 administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse) til tider ledsaget af fald kan forekomme inden eller efter alle vaccinationer, især hos unge, 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 administration 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 administration hos disse personer.

Langtidsopfølgningsstudier blev udført for at fastslå beskyttelsens varighed (se pkt. 5.1).

Der findes ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller effekt, der kan understøtte udskiftning af Gardasil med andre HPV-vacciner i løbet af vaccinationsprogrammet. Det er derfor vigtigt, at den samme vaccine ordineres til hele doseringsregimet.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Anvendelse med andre vacciner

Administration 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 administreres 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 antistofresponset mod nogen af vaccinekomponenterne. Dog sås en tendens til lavere anti-HPV GMT i gruppen med samtidig administration. Den kliniske betydning af denne observation kendes ikke. Dette er baseret på resultaterne fra et klinisk studie, hvor en kombineret TdaP-IPV-vaccine blev administreret samtidig med den første dosis Gardasil (se pkt. 4.8).

Samtidig administration 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 antikonceptionsmidler lod ikke til at påvirke immunresponset 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 administreret 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 administration af vaccinen.

Gardasil kan derfor bruges under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der blev ikke observeret nogen effekt på fertiliteten hos hanrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

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 hyppigst observerede 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 af let eller moderat sværhedsgrad.

Bivirkningstabel

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

Erfaring 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 administration 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 | Akut dissemineret encefalomyelitis*, 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 almindelig | Knude på injektionsstedet |
| | Ikke kendt | Asteni*, kulderystelser*, træthed*, utilpashed* |

* Bivirkninger efter markedsføring (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende 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 opfølgningsperioden 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 administration 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 administration. De observerede forskelle var < 10 %, og for flertallet af forsøgspersonerne var sværhedsgraden af bivirkningerne rapporteret som let til moderat.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der har været rapporter om, at der er administreret 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: Viral vaccine, 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 og 75-80 % af analcancertilfælde, 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) og 80 % af HPV relateret high-grade anal (AIN 2/3) intraepiteliale neoplasier. 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).

Termen "præmaligne anale læsioner" i pkt. 4.1 refererer til high-grade anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

Indikationen er baseret på påvisning af Gardasils virkning hos kvinder i alderen 16-45 år og hos mænd i alderen 16-26 år og på påvisning 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). 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 inkludering, 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).

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.

I langtidsopfølgningsstudiet af protokol 015 blev 2.536 kvinder i alderen 16-23 år fulgt gennem Gardasil-vaccinationsprogrammet i basisstudiet. I PPE-populationen blev der ikke set tilfælde af HPV-sygdom (HPV-typer 6/11/16/18-relateret high-grade CIN) i op til ca. 14 år (median opfølgning på

11,9 år). I dette studie blev varig beskyttelse i op til cirka 12 år påvist statistisk.

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

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 personer* | Antal tilfælde Antal personer* | | Antal tilfælde Antal personer* | Antal tilfælde 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 cervical 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 tilfælde | Placebo tilfælde | % Effekt | 95 % CI |
| (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.

I langtidsopfølgningsstudiet af protokol 019 blev 685 kvinder i alderen 24-45 år fulgt gennem Gardasil-vaccinationsprogrammet i basisstudiet. I PPE-populationen blev der ikke set tilfælde af HPV-sygdom (HPV-typer 6/11/16/18-relateret CIN alle grader og kondylomer) gennem 10,1 år (median opfølgning på 8,7 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 starttidspunkt 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 neoplasie (PIN) grad 1/2/3 og persisterende infektion.

Gardasil's 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 neoplasie (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 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 neoplasie (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 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).

Beskyttelsens varighed mod analcancer er på nuværende tidspunkt ukendt. I det udvidede langtidsstudie af Protokol 020 blev 917 mænd i alderen 16-26 år fulgt gennem Gardasil-vaccinationsprogrammet i basisstudiet. I PPE-populationen blev der ikke observeret nogen tilfælde af

HPV typer 6/11 relaterede kønsvorter, HPV 6/11/16/18 ydre læsioner eller HPV 6/11/16/18 high-grade AIN hos MSM gennem 11,5 år (median opfølgning på 9,5 år).

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).

Virksomheden 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

Analyser til måling af immunrespons

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

Gardasils 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 (IgG-LIA) med typespecifikke standarder blev brugt til at vurdere immunogenicitet for hver af vaccinetyperne. 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 %, 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.

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 Gardasils immunrespons*).

Gardasils effekt hos kvinder overført på piger

Et klinisk studie (Protokol 016) sammenlignede Gardasils 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: Immunogenitetssammenligning 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) |

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

Anti-HPV-respons ved måned 7 hos 9 til 15 år gamle piger var ikke mindre end anti-HPV-respons 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-årsalderen end i dem, der var over denne alder.

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

I langtidsopfølgningsstudiet af protokol 018 blev 369 piger i alderen 9-15 år fulgt gennem Gardasil-vaccinationsprogrammet i basisstudiet. I PPE-populationen, blev der ikke set tilfælde af HPV-sygdom (HPV-typer 6/11/16/18-relateret CIN alle grader og kondylomer) gennem 10,7 år (median opfølgning på 10,0 år).

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.

I langtidsopfølgningsstudiet af protokol 018 blev 326 drenge i alderen 9-15 år fulgt gennem Gardasil-vaccinationsprogrammet i basisstudiet. I PPE-populationen blev der ikke set tilfælde af HPV-sygdom (HPV-typer 6/11/16/18-relateret eksterne genitale læsioner) gennem 10,6 år (median opfølgning på 9,9 år).

Persistens af Gardasils immunrespons

En undergruppe af personer rekrutteret i fase III-studier blev fulgt i en længere periode med hensyn til sikkerhed, immunogenicitet og effektivitet. Total IgG Luminex Immunanalyse (IgG-LIA) blev brugt til at vurdere persistensen af immunrespons som supplement til cLIA.

I alle populationer (kvinder i alderen 9-45 år, mænd i alderen 9-26 år) blev de højeste GMT'er (cLIA) af anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 observeret i måned 7. Efterfølgende faldt GMT'erne i måned 24-48 og stabiliseredes herefter generelt. Der blev set på immunitetsvarigheden efter en serie på 3 doser i op til 14 år efter vaccination.

Piger og drenge vaccineret med Gardasil i 9-15-årsalderen i protokol 018-basisstudiet blev fulgt i et udvidet studie. Afhængigt af HPV-type var henholdsvis 60-96 % og 78-98 % af forsøgspersoner seropositive ved cLIA og IgG LIA 10 år efter vaccinationen (se tabel 8).

Tabel 8: Langtidsimmunogenicitetsdata (per protokol population, piger og drenge i alderen 9-15 år) baseret på procentdele af seropositive forsøgspersoner, målt ved cLIA og IgG LIA (protokol 018) efter 10 år.

| | cLIA | | IgG LIA | |
|--------|------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|
| | n | % af seropositive forsøgspersoner | n | % af seropositive forsøgspersoner |
| HPV 6 | 409 | 89 % | 430 | 93 % |
| HPV 11 | 409 | 89 % | 430 | 90 % |
| HPV 16 | 403 | 96 % | 426 | 98 % |
| HPV 18 | 408 | 60 % | 429 | 78 % |

Kvinder vaccineret med Gardasil i 16-23-årsalderen i protokol 015-basisstudiet blev fulgt i et udvidet studie. 14 år efter vaccination var henholdsvis 91 %, 91 %, 98 % og 52 % anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved cLIA, og henholdsvis 98 %, 98 %, 100 % og 94 % var anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved IgG LIA.

Kvinder vaccineret med Gardasil i 24-45-årsalderen i protokol 019-basisstudiet blev fulgt i et udvidet studie. 10 år efter vaccination var henholdsvis 79 %, 85 %, 94 % og 36 % anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved cLIA, og henholdsvis 86 %, 79 %, 100 % og 83 % var anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved IgG LIA.

Mænd vaccineret med Gardasil i 16-26-årsalderen i protokol 020-basisstudiet blev fulgt i et udvidet studie. 10 år efter vaccination var henholdsvis 79 %, 80 %, 95 %, og 40 % anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved cLIA, og henholdsvis 92 %, 92 %, 100 % og 92 % var anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved IgG LIA.

I disse studier var personer, der var seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 ved cLIA, stadig beskyttet mod klinisk sygdom efter opfølgning i 14 år for kvinder i alderen 16-23 år, 10 år for kvinder i alderen 24-45 år og 10 år for mænd i alderen 16-26 år.

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.

Immunrespons på Gardasil ved brug af et program med 2 doser hos personer i alderen 9-13 år

Et klinisk studie viste, at hos piger, som fik 2 doser HPV-vaccine med 6 måneders mellemrum, var antistofresponsen på de 4 HPV typer en måned efter den sidste dosis non-inferiør til antistofresponsen hos unge kvinder, som fik 3 doser af vaccinen inden for 6 måneder.

I per protokol-populationen var immunresponsen hos piger i alderen 9-13 år (n = 241), som fik 2 doser Gardasil (ved måned 0 og 6) ved måned 7 non-inferiør til og numerisk højere end immunresponsen hos kvinder i alderen 16-26 år (n = 246), som fik 3 doser Gardasil (ved måned 0, 2 og 6).

Ved opfølgning ved måned 36 forblev GMT hos piger (2 doser, n = 86) non-inferiør til GMT hos kvinder (3 doser, n = 86) for alle 4 HPV typer.

I det samme studie var immunresponsen hos piger i alderen 9-13 år efter et program med 2 doser numerisk lavere end efter et program med 3 doser (n = 248 ved måned 7, n = 82 ved måned 36). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Post hoc-analyser blev udført ved opfølgning i måned 120 hos piger (2 doser, n = 35; 3 doser, n = 38) og kvinder (3 doser, n = 30). GMT-ratioerne (piger, som fik 2 doser / kvinder, som fik 3 doser) lå fra 0,99 til 2,02 for alle 4 HPV typer. GMT-ratioerne (piger, som fik 2 doser / piger, som fik 3 doser) lå fra 0,72 til 1,21 for alle 4 HPV typer. Den nedre grænse af 95 % CI for alle GMT-ratioer forblev > 0,5 til og med måned 120 (undtagen HPV 18 hos piger, som fik 2 doser / piger, som fik 3 doser).

Seropositivitetsraterne hos piger og kvinder var > 95 % for HPV 6, 11 og 16, og

seropositivitetssraterne for HPV 18 var > 80 % hos piger, som fik 2 doser, > 90 % hos piger, som fik 3 doser, og > 60 % hos kvinder, som fik 3 doser, ved cLIA.

Forebyggelse af juvenil recidiverende respiratorisk papillomatose (*juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis* (JoRRP)) ved vaccination af piger og kvinder i den fertile alder

JoRRP er forårsaget af infektioner i de øvre luftveje primært med HPV-type 6 og 11, som er erhvervet vertikalt (mor-til-barn) under fødslen. Observationsstudier i USA og Australien har vist, at indførelsen af Gardasil siden 2006 har medført et fald i forekomsten af JoRRP på befolkningsniveau.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af enkelt-dosis toksicitet og toksicitet efter gentagne doser 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 behandlingsrelateret effekt på afkommets udvikling, opførsel, reproduktion eller fertilitet.

Gardasil administreret 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 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 80 (E433)
Borax (E285)
Vand til injektionsvæsker

Vedr. adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Gardasil injektionsvæske, suspension:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil skal administreres så hurtigt som muligt, efter det er taget ud af køleskabet.

Data fra stabilitetsstudier påviser, at vaccinenes komponenter er stabile i 96 timer, når de opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 40 °C. Derefter skal Gardasil bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at vejlede sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil skal administreres så hurtigt som muligt, efter det er taget ud af køleskabet.

Data fra stabilitetsstudier påviser, at vaccinenes komponenter er stabile i 96 timer, når de opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 40 °C. Derefter skal Gardasil bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at vejlede sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gardasil injektionsvæske, suspension:

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

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

0,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (glas) med stempelprop (silikonebehandlet FluroTec-belagt brombutylelastomer eller ikke-belagt chlorbutylelastomer) og hætte (brombutyl) uden kanyler eller med en eller to kanyler – pakningsstørrelse på 1, 10 eller 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Gardasil injektionsvæske, suspension:

- Gardasil kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Omrystes omhyggeligt før brug så det bliver en suspension. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.
- Inspicér suspensionen visuelt for partikler og misfarvning før administration. Bortskaf vaccinen, hvis der er partikler til stede, og/eller hvis den fremstår misfarvet.
- Træk en 0,5 ml dosis af vaccinen ud af hætteglasset med en steril kanyler og injektionssprøjte.
- Injiceres straks intramuskulært (i.m.), helst i deltoidområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.
- Vaccinen skal bruges som leveret. Hele den anbefalede dosis af vaccinen skal bruges.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

- Gardasil kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Den fyldte injektionssprøjte omrystes omhyggeligt før brug, så det bliver en suspension. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.

- Inspicér suspensionen visuelt for partikler og misfarvning før administration. Bortskaf vaccinen, hvis der er partikler i den, og/eller hvis den fremstår misfarvet.
- Der er to kanyler med forskellig længde i pakningen. Vælg den rigtige kanyle til intramuskulær (i.m.) administration afhængigt af din patients størrelse og vægt.
- Fastgør kanylen ved at dreje med uret, indtil kanylen sidder godt fast i injektionssprøjten. Administrér hele dosen i henhold til standard protokol.
- Injiceres straks intramuskulært (i.m.), helst i deltoidområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.
- Vaccinen skal bruges som leveret. Hele den anbefalede dosis af vaccinen skal bruges.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Gardasil injektionsvæske, suspension:

EU/1/06/357/001
 EU/1/06/357/002
 EU/1/06/357/018

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2006
 Dato for seneste fornyelse: 27. juli 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486
USA

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
USA

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
Meidling, Wien, 1121
Østrig

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

Gardasil injektionsvæske, suspension – enkeltdosis-hætteglas, pakning med 1, 10, 20 stk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil injektionsvæske, suspension
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-phosphat-sulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 dosis hætteglas på 0,5 ml.

10 enkeltdosis-hætteglas på 0,5 ml.

20 enkeltdosis-hætteglas på 0,5 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

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 IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

| |
|--|
| 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA |
|--|

PC
SN
NN

| |
|---|
| MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER ETIKETTEKST TIL HÆTTEGLAS |
|---|

| |
|---|
| 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E) |
|---|

Gardasil injektionsvæske, suspension
i.m.

| |
|---------------------------------|
| 2. ADMINISTRATIONSMETODE |
|---------------------------------|

| |
|----------------------|
| 3. UDLØBSDATO |
|----------------------|

EXP

| |
|-----------------------|
| 4. BATCHNUMMER |
|-----------------------|

Lot

| |
|---|
| 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER |
|---|

1 dosis, 0,5 ml.

| |
|-----------------|
| 6. ANDET |
|-----------------|

MSD

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

Gardasil injektionsvæske, suspension– fyldt injektionssprøjte uden kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
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-phosphat-sulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

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

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

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

| |
|--|
| 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA |
|--|

PC
SN
NN

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

Gardasil injektionsvæske, suspension– fyldt injektionssprøjte med én kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
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-phosphat-sulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

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

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

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

| |
|--|
| 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA |
|--|

PC
SN
NN

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

Gardasil injektionsvæske, suspension– fyldt injektionssprøjte med to kanyler, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant)

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-phosphat-sulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

1 dosis på 0,5 ml i fyldt injektionssprøjte med 2 kanyler.

10 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte injektionssprøjter med 2 kanyler til hver.

20 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte injektionssprøjter med 2 kanyler til hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

| |
|--|
| 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA |
|--|

PC
SN
NN

| |
|---|
| MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER Etikettekst til fyldt injektionssprøjte |
|---|

| |
|---|
| 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E) |
|---|

Gardasil injektionsvæske, suspension
i.m.

| |
|---------------------------------|
| 2. ADMINISTRATIONSMETODE |
|---------------------------------|

| |
|----------------------|
| 3. UDLØBSDATO |
|----------------------|

EXP

| |
|-----------------------|
| 4. BATCHNUMMER |
|-----------------------|

Lot

| |
|---|
| 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER |
|---|

1 dosis, 0,5 ml.

| |
|-----------------|
| 6. ANDET |
|-----------------|

MSD

**B. INDLÆGSSEDDEL
(HÆTTEGLAS)**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gardasil injektionsvæske, suspension

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Gardasil
3. Sådan gives Gardasil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og 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 forstadier til kræft i kønsorganerne (livmoderhalsen, ydre kønsorganer og skeden); forstadier til kræftlæsioner i endetarmen og kønsvorter hos mænd og kvinder, livmoderhalskræft og endetarmskræft. HPV-typerne 16 og 18 er ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft, 75-80 % af tilfældene af endetarmskræft, 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer og skeden og 80 % af HPV relaterede forstadier til kræftlæsioner i endetarmen. 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 eller dit barn får Gardasil

Du/dit barn må ikke få Gardasil

- hvis du eller dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gardasil (se punkt 6).
- hvis du eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter at have fået 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.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn:

- har en forstyrrelse i blodets størkning (en sygdom, der gør, at du 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 unge). 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

Længerevarende opfølgningsstudier blev udført for at fastslå varigheden af beskyttelse. Det er ikke blevet fastslået, at der er behov for en booster-dosis.

Brug af anden medicin eller vacciner sammen med Gardasil

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:

- den 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 apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får denne vaccine.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, om Gardasil påvirker evnen til at køre bil og bruge maskiner.

Gardasil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives Gardasil

Gardasil gives af din læge som injektion. Gardasil er beregnet til unge og voksne fra 9-årsalderen og ældre.

Hvis du er fra 9 år til og med 13 år gammel

Gardasil kan gives som et program med 2 doser:

- Første injektion: på den valgte dato
- Anden injektion: 6 måneder efter første injektion

Hvis den anden vaccinedosis bliver givet tidligere end 6 måneder efter den første dosis, bør der altid gives en tredje dosis.

Alternativt kan Gardasil gives efter et program med 3 doser:

- Første injektion: på den valgte dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion

Den anden dosis bør gives mindst 1 måned efter den første dosis, og tredje dosis bør gives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser bør gives inden for en periode på et år. Lægen kan give dig yderligere oplysninger om dette.

Hvis du er 14 år eller ældre

Gardasil bør gives efter et program med 3 doser:

- Første injektion: på den valgte dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion

Den anden dosis bør gives mindst 1 måned efter den første dosis, og tredje dosis bør gives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser bør gives inden for en periode på et år. Lægen kan give dig yderligere oplysninger om dette.

Det anbefales, at personer, der får Gardasil som første dosis, fuldfører hele vaccinationsforløbet med Gardasil.

Gardasil gives 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 injektionssprøjte.

Hvis du har glemt en vaccination med Gardasil:

Hvis du glemmer en planlagt injektion, vil din læge beslutte, hvornår den manglende dosis skal gives. 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 vaccinationsforløbet fuldføres med Gardasil og ikke en anden HPV-vaccine.

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

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses efter brug af Gardasil:

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

Almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 personer): Bivirkninger på injektionsstedet, herunder blåt mærke, kløe, smerte i arme eller ben. Der er også indberettet feber og kvalme.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Knude på injektionsstedet.

Sjældne (kan forekomme hos færre end 1 ud af 1.000 personer): Nældefeber (urticaria).

Meget sjældne (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 personer): 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 for andre vacciner er der blevet rapporteret bivirkninger i forbindelse med brugen, herunder hævede lymfekirtler (hals, armhule eller lyske); muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkrop eller konfusion (Guillain-Barrés-syndrom, akut dissemineret encefalomyelitis); 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.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på hætteglasetiketten og kartonen efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gardasil indeholder:

Aktive stoffer: højtrengset 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 aluminiumhydroxyphosphat-sulfat-adjuvans (0,225 milligram Al).

Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat er tilsat vaccinen som et adjuvans. Adjuvanser er stoffer tilsat visse vacciner for at fremskynde, forbedre og/eller forlænge den beskyttende virkning af vaccinen.

De øvrige indholdsstoffer i vaccinesuspensionen er:

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80 (E433), borax (E285) 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. Efter grundig omrystning, er den en hvid, uklar væske.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om Gardasil på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vaccinen skal anvendes som leveret; der er hverken behov for fortynding eller rekonstitution. Hele den anbefalede vaccinationsdosis bør anvendes. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Omrystes grundigt før brug. Hætteglasset skal omrystes grundigt umiddelbart før administration for at der ikke dannes bundfald i vaccinen.

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

**B. INDLÆGSSEDDEL
(FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER)**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gardasil injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Gardasil
3. Sådan gives Gardasil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og 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, forstadier til kræft i kønsorganerne (livmoderhalsen, ydre kønsorganer og skeden); forstadier til kræftlæsioner i endetarmen og kønsvorter hos mænd og kvinder, livmoderhalskræft og endetarmskræft. HPV-typerne 16 og 18 er ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af livmoderhalskræft, 75-80 % af tilfældene af endetarmskræft, 70 % af HPV-relaterede forstadier til kræft i de ydre kønsorganer og skeden og 80 % af HPV relaterede forstadier til kræftlæsioner i endetarmen. 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 eller dit barn får Gardasil

Du/dit barn må ikke få Gardasil

- hvis du eller dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gardasil (se punkt 6).
- hvis du eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter at have fået 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.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn:

- har en forstyrrelse i blodets størkning (en sygdom, der gør, at du 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 unge). 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

Længerevarende opfølgningsstudier blev udført for at fastslå varigheden af beskyttelse. Det er ikke blevet fastslået, at der er behov for en booster-dosis.

Brug af anden medicin eller vacciner sammen med Gardasil

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 apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får denne vaccine.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke undersøgt om Gardasil påvirker evnen til at køre bil og bruge maskiner.

Gardasil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives Gardasil

Gardasil gives af din læge som injektion. Gardasil er beregnet til unge og voksne fra 9-årsalderen og ældre.

Hvis du er fra 9 år til og med 13 år gammel

Gardasil kan gives som et program med 2 doser:

- Første injektion: på den valgte dato
- Anden injektion: 6 måneder efter første injektion

Hvis den anden vaccinedosis bliver givet tidligere end 6 måneder efter den første dosis, bør der altid gives en tredje dosis.

Alternativt kan Gardasil gives efter et program med 3 doser:

- Første injektion: på den valgte dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion

Den anden dosis bør gives mindst 1 måned efter den første dosis, og tredje dosis bør gives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser bør gives inden for en periode på et år. Lægen kan give dig yderligere oplysninger om dette.

Hvis du er 14 år eller ældre

Gardasil bør gives efter et program med 3 doser:

- Første injektion: på den valgte dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion

Den anden dosis bør gives mindst 1 måned efter den første dosis, og tredje dosis bør gives mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser bør gives inden for en periode på et år. Lægen kan give dig yderligere oplysninger om dette.

Det anbefales, at personer der får Gardasil som første dosis, fuldfører hele vaccinationsforløbet med Gardasil.

Gardasil gives 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 injektionssprøjte.

Hvis du har glemt en vaccination med Gardasil:

Hvis du glemmer en planlagt injektion, vil din læge beslutte, hvornår den manglende dosis skal gives. 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 vaccinationsforløbet fuldføres med Gardasil og ikke en anden HPV-vaccine.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses efter brug af Gardasil:

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

Almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 personer): Bivirkninger på injektionsstedet, herunder blåt mærke, kløe, smerte i arme eller ben. Der er også indberettet feber og kvalme.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Knude på injektionsstedet.

Sjældne (kan forekomme hos færre end 1 ud af 1.000 personer): Nældefeber (urticaria).

Meget sjældne (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 personer): 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 for andre vacciner er der blevet rapporteret bivirkninger i forbindelse med brugen, herunder hævede lymfekirtler (hals, armhule eller lyske); muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkrop eller konfusion (Guillain-Barrés-syndrom, akut dissemineret encefalomyelitis); 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.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på sprøjteetiketten og kartonen efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

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 (0,225 milligram Al).

Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat er tilsat vaccinen som et adjuvans. Adjuvanser er stoffer tilsat visse vacciner for at fremskynde, forbedre og/eller forlænge den beskyttende virkning af vaccinen.

De øvrige indholdsstoffer i vaccinesuspensionen er:

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80 (E433), borax (E285) 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. Efter grundig omrystning, er den en hvid, uklar væske.

Gardasil leveres i pakninger med 1, 10 eller 20 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om Gardasil på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

- 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 kanylen, 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 administration. Kasser vaccinen, hvis der ses partikler, eller hvis den fremstår misfarvet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Omrystes omhyggeligt før brug. Fastgør kanylen ved at dreje den med uret, indtil kanylen sidder godt og sikkert på injektionssprøjten. Giv den fulde dosis i henhold til standardprotokollen.