

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silgard, injektionsvæske.

Silgard, 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

Silgard, injektionsvæske, suspension.

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Før omrystning kan Silgard 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

Silgard er en vaccine til brug fra 9 års alderen 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 afsnit 4.4 og 5.1 for vigtig information om de data, der understøtter denne indikation.

Silgard bør anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer fra 9 år til og med 13 år

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

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

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

Personer på 14 år og derover

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

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

Silgard bør anvendes i overensstemmelse med officielle rekommandationer.

Pædiatrisk population

Silgards 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 Silgard som første dosis, fuldender hele vaccinationsprogrammet med Silgard (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.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

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

Silgard 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.

Silgard er udelukkende beregnet til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke blevet påvist, at Silgard 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.

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

Brugen af Silgard 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 Silgard ikke vil yde beskyttelse mod alle HPV typer eller mod eksisterende HPV-infektioner, er rutinemæssig cervikal screening fortsat af yderste vigtighed og skal udføres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

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

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

Langtids opfølgningsstudier pågår for at fastslå beskyttelsens varighed (se pkt. 5.1).

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Anvendelse med andre vacciner

Indgivelse af Silgard 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.

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

fra et klinisk studie, hvor en kombineret TdaP-IPV-vaccine blev indgivet samtidig med den første dosis Silgard (se pkt. 4.8).

Samtidig indgivelse af Silgard 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 Silgard, hormonale kontraceptionsmidler i vaccinationsperioden. Brug af hormonale antikonceptionsmidler lod ikke til at påvirke immunresponsen over for Silgard.

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

Amning

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

Silgard kan derfor bruges under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

4.1 Oversigt over sikkerhedsprofilen

I 7 kliniske studier (6 placebo-kontrollerede) blev Silgard 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 Silgard 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 Silgard, og 7.995 personer (5.692 kvinder og 2.303 mænd), der fik placebo.

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

B. Tabeloversigt over bivirkninger

Kliniske studier

Tabel 1 viser vaccinerelaterede bivirkninger, der blev observeret hos Silgard-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).

Erfaringer efter markedsføring

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

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

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
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 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 placebo-patienter.

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

Luftveje, thorax og mediastinum:

Meget sjælden: Bronkospasme

Hud og subkutane væv:

Sjælden: Urticaria

Der blev rapporteret ni tilfælde (0,06 %) af urticaria i Silgard-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 Silgard, og 13.617 personer, der fik placebo, blev der rapporteret 39 tilfælde af uspecifik arthritis/artropati, 24 af tilfældene optrådte i Silgardgruppen og 15 af tilfældene i placebogruppen.

I et klinisk studie med i alt 843 raske drenge og piger i alderen fra 11-17 år viste indgivelse af den første dosis af Silgard samtidig med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine, at der var flere tilfælde af hævelser på injektionsstedet og hovedpine ved samtidig indgivelse. De observerede forskelle var < 10 %, og for størstedelen af forsøgspersonerne var intensiteten af bivirkningerne rapporteret som mild 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Viral vaccine, ATC-kode: J07BM01

Virkningsmekanisme

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

HPV 16 og HPV 18 antages at være ansvarlige for cirka 70 % af tilfældene af cancer i livmoderhalsen og 75-80 % af analcancertilfælde, 80 % af tilfældene af adenocarcinoma *in situ* (AIS), 45-70 % af tilfældene af high-grade cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 2/3), 25 % af tilfældene af low-grade cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 1), cirka 70 % af tilfældene af HPV-relaterede high-grade intraepiteliale neoplasier i vulva (VIN 2/3) og intraepiteliale neoplasier i vagina (VaIN 2/3) 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 neoplasie (CIN 1). CIN 3 og AIS er blevet accepteret som umiddelbare forstadier til invasiv cervixcancer.

Termen ”præmaligne genitale læsioner” som anvendes i pkt. 4.1, refererer til high-grade cervikal intraepitelial 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 demonstration af Silgards virkning hos kvinder i alderen 16-45 år og hos mænd i alderen 16-26 år og på demonstration af Silgards immunogenicitet hos børn og unge i alderen 9-15 år.

Kliniske studier

Effekt hos kvinder fra 16 til 26 år

Silgards 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)).

Effekteresultaterne 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. Silgard 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 langtids-opfølgningsstudiet af protokol 015 blev 2.084 kvinder i alderen 16-23 år fulgt gennem Silgard-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. 12 år. I dette studie blev varig beskyttelse i op til cirka 10 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 Silgards effekt mod HPV 16/18-relateret CIN 3 og AIS evalueret.

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

	Silgard	Placebo	% Effekt ved 2 år (95 % CI)	Silgard	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; 99,5)
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 8 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- og opfølgningstidspunkt.

Ved studieafslutning og i de kombinerede protokoller var

- effekten af Silgard imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN 1 95,9 % (95 % CI: 91,4; 98,4),
- effekten af Silgard imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relateret CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2),
- effekten af Silgard 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 Silgard imod HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterede kondylomer 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9).

I protokol 012 var effekten af Silgard 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 Silgard imod high-grade cervixlæsioner i den modificerede ITT-population, der inkluderer kvinder uanset baseline HPV-status

	Silgard	Placebo	% Effekt** Ved 2 år (95 % CI)	Silgard	Placebo	% Effekt** ved studiets afslutning (95 % CI)
	Antal tilfælde	Antal tilfælde		Antal tilfælde	Antal tilfælde	
	Antal personer*	Antal personer*		Antal personer*	Antal personer*	
HPV 16- eller HPV 18- relateret CIN 2/3 eller AIS	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18- relateret CIN 3	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,7 (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; 98,1) 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

Silgards 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 Silgard 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).

Efter som Silgard ikke påvirker forløbet af infektioner eller sygdom, som er til stede ved vaccinations 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

Silgards 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 Silgard antallet af kvinder, som fik foretaget en definitiv cervikal

behandlingsprocedure (Loop Electro-Excision Procedure eller koldknivskonisering) med 41,9 % (95 % CI: 27,7; 53,5). I ITT-populationen var den tilsvarende reduktion 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Effekt af krydsbeskyttelse

Silgards 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	Silgard tilfælde	Placebo tilfælde	% Effekt	95 % CI
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	156	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 33	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

Silgards 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 langtids-opfølgningsstudiet af protokol 019 blev 685 kvinder i alderen 24-45 år fulgt gennem Silgard-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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgards forebyggende effekt over for recidiv forårsaget af den samme HPV type 100 % (95 % CI: 62,8; 100,0; 0 versus 12 tilfælde [n = 2.572 i poolede studier med unge kvinder]) mod HPV 6-, 11-, 16- og 18 relateret CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 og kondylomer hos kvinder 16-26 år. Effekten mod HPV 16- og 18-relateret persisterende infektion var 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 versus 20 tilfælde [n = 832 fra studier med unge og voksne kvinder]) hos kvinder 16-45 år.

Effekt hos mænd fra 16 til 26 år

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

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

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

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

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

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

Anal intraepitelial neoplasia (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 Silgard imod eksterne genitale læsioner hos PPE-populationen af mænd på 16-26 år*

Effektmål	Silgard		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; 21/24 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 Silgard-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.

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

Silgards 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

Silgards 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 Silgard forekomsten af eksterne genitale læsioner forårsaget af vaccine- eller ikke-vaccine-HPV-typer med 81,5 % (95 % CI: 58,0; 93,0). Eftersom Silgard 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

Silgards 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 Silgard 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.

Silgards immunogenicitet vurderedes hos 20.132 (Silgard n = 10.723; placebo n = 9.409) piger og kvinder i alderen 9 til 26 år, hos 5.417 (Silgard 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 (Silgard n = 1.911, placebo n = 1.908).

Typosespecifikke immunanalyser, kompetitiv Luminex-baseret immunanalyse (cLIA) med typosespecifikke 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 Silgard 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 Silgard, henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV-18 seropositive én måned efter 3. dosis. I det kliniske studie af kvinder mellem 24 og 45 år, blev 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % og 97,4 % af de kvinder, der fik Silgard, 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 Silgard, anti-HPV 6-, anti-

HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive én måned efter 3. dosis. Silgard 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 Silgards immunrespons").

Silgards effekt hos kvinder overført på piger

Et klinisk studie (Protokol 016) sammenlignede Silgards 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 (mIU = milli-Merck-enheder)

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

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

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

Silgards effekt hos mænd overført til drenge

De kliniske studier (Protokollerne 016, 018 og 020) blev brugt til at sammenligne Silgards 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 Silgard hos 9-15-årige drenge.

I langtids-opfølgningsstudiet af protokol 018 blev 326 drenge i alderen 9-15 år fulgt gennem Silgard-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 Silgards 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 Luminox 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) 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. Den præcise immunitetsvarighed efter en serie på 3 doser er endnu ikke blevet fastlagt og undersøges for øjeblikket.

Piger og drenge vaccineret med Silgard i 9-15-års-alderen 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: Langtids immunogenicitetsdata (per protokol population, piger og drenge i alderen 9-15 år) baseret på procentale 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 Silgard i 16-23-års-alderen i protokol 015-basisstudiet vil blive fulgt i op til 14 år i et udvidet studie. 9 år efter vaccination var henholdsvis 94%, 96%, 99% og 60% anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved cLIA, og henholdsvis 98%, 96%, 100% og 91% var anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved IgG LIA.

Kvinder vaccineret med Silgard i 24-45-års-alderen 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 Silgard i 16-26-års-alderen 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 9 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 Silgard 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 Silgards sikkerhed og immunogenicitet, blev gennemført med 126 hiv-inficerede forsøgspersoner i alderen fra 7 til 12 år (hvoraf 95 fik Silgard). 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 Silgard ved brug af et program med 2 doser hos personer i alderen 9-13 år

Et klinisk forsøg 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-populationer var immunresponsen hos piger i alderen 9-13 år (n=241), som fik 2 doser Silgard (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 Silgard (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. En undergruppe af studiedeltagerne fra gruppen med 2 doser (n=50) blev fulgt i 5 år efter vaccination (måned 60 efter 1. dosis). Hos pigerne, som fik 2 doser af vaccinen, forblev henholdsvis 96%, 100%, 100% og 84% anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive ved cLIA.

Det vides ikke, hvor længe beskyttelsen varer efter et program med 2 doser Silgard.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
L-histidin
polysorbat 80
natriumborat
vand til injektionsvæsker

Vedr. adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Silgard, injektionsvæske, suspension.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

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

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

Data fra stabilitetsstudier påviser, at vaccinenes komponenter er stabile i 72 timer, når de opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 42 °C. Derefter skal Silgard bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at vejlede sundhedspersonale i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Silgard, 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.

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

Data fra stabilitetsstudier påviser, at vaccinenes komponenter er stabile i 72 timer, når de opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 42 °C. Derefter skal Silgard bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at vejlede sundhedspersonale i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Silgard, 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 pakkestørrelse på 1, 10 eller 20 stk.

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Silgard, injektionsvæske, suspension.

- Silgard 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 nål og sprøjte.
- Injiceres straks intramuskulært (IM), 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.

Ubrugt eller overskydende vaccine skal bortskaffes i overensstemmelse med lokal krav.

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

- Silgard kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Den forfyldte 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 nåle med forskellig længde i pakken. Vælg den rigtige nål til intramuskulær (IM) administration afhængigt af din patients størrelse og vægt.

- Fastgør nålen ved at dreje med uret, indtil nålen sidder godt fast i sprøjten. Administrér hele dosen i henhold til standard protokol.
- Injiceres straks intramuskulært (IM), 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.

Ubrugt eller overskydende vaccine skal bortskaffes i overensstemmelse med lokal krav.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Silgard, injektionsvæske, suspension:

EU/1/06/358/001
EU/1/06/358/002
EU/1/06/358/018

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

EU/1/06/358/003
EU/1/06/358/004
EU/1/06/358/005
EU/1/06/358/006
EU/1/06/358/007
EU/1/06/358/008
EU/1/06/358/019
EU/1/06/358/020
EU/1/06/358/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://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 det biologisk aktive stof

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

Merck Sharp & Dohme Corp.
2778 South East Side Highway
Elkton
Virginia 22827
USA

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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

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

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i Direktiv 2001/83/EC 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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

**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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLEDENDE

A. ETIKETTERING

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

Silgard, injektionsvæske, suspension – hætteglas med én dosis, pakning med 1, 10, 20 stk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silgard, suspension til injektion

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

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

Adsorberet på amorf aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (0,225 mg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 dosis hætteglas på 0,5 ml.

10 enkeltdoser hætteglas på 0,5 ml.

20 enkeltdoser hætteglas på 0,5 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)

Ryst omhyggeligt før brug.

Læs indlægsedlen 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 MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i yderkartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMMER)

EU/1/06/358/001 – pakning med 1 stk.

EU/1/06/358/002 – pakning med 10 stk.

EU/1/06/358/018 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I 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
MÆRKATTEKST TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silgard, Injektionsvæske, suspension.
Intramuskulær brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis, 0,5 ml.

6. ANDET

Merck Sharp & Dohme Ltd

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

Silgard, injektionsvæske, suspension– fyldt sprøjte uden kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

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

Adsorberet på amorft aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (0,225 mg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte.
1 dosis på 0,5 ml i fyldt sprøjte uden kanyle.
10 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter uden kanyler.
20 enkeltdoser på 0,5 ml i fyldte sprøjter uden kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG 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 MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMMER)

EU/1/06/358/003 – pakning med 1 stk.

EU/1/06/358/004 – pakning med 10 stk.

EU/1/06/358/019 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Silgard, injektionsvæske, suspension – fyldt sprøjte med én kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte
Human papillomavirusvaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

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

Adsorberet på amorf aluminium-hydroxyl-fosfat-sulfat (0,225 mg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte.

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

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

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG 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 MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/358/005 – pakning med 1 stk.
EU/1/06/358/006 – pakning med 10 stk.
EU/1/06/358/020 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I 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**

Silgard, injektionsvæske, suspension– fyldt sprøjte med to kanyler, pakning med 1, 10, 20

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte
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-fosfat-sulfat (0,225 mg Al)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte.

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

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

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG 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 MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/358/007 – pakning med 1 stk.

EU/1/06/358/008 – pakning med 10 stk.

EU/1/06/358/021 – pakning med 20 stk.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I 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
Mærkattekst til fyldt sprøjte.

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte.

i.m. brug.

2. ADMINISTRATIONSMADE

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis, 0,5 ml.

6. ANDET

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. INDLÆGSSEDDEL
(HÆTTEGLAS)**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Silgard, injektionsvæske, suspension

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 får Silgard
3. Sådan gives Silgard
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Silgard er en vaccine. Vaccination med Silgard 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 75 % af HPV relaterede forstadier til kræftlæsioner i endetarmen. HPV typerne 6 og 11 er ansvarlige for cirka 90 % af tilfældene af kønsvorter.

Silgard er beregnet til at forebygge disse sygdomme. Vaccinen anvendes ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme. Silgard 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 Silgard dog stadig forebygge sygdomme, som skyldes de andre HPV typer, som vaccinen beskytter imod.

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

Silgard 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.

Silgard skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du får Silgard

Du/dit barn må ikke få Silgard

- Hvis du eller dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller nogen af de øvrige indholdsstoffer i Silgard (se pkt. 6).

- Hvis du eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter at have modtaget en dosis Silgard
- 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 sundhedspersonalet, 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 teenagere). Derfor skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

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

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

Silgard 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 Silgard

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

Brug af anden medicin eller vacciner sammen med Silgard

Silgard 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.

Silgard 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 Silgard, ikke nedsat af præventionsmidler i tabletform (f.eks. p-piller) eller andre svangerskabsforebyggende midler.

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

Graviditet og amning

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.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan gives Silgard

Silgard gives af din læge som injektion. Silgard er beregnet til unge og voksne fra 9-års alderen og ældre.

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

Silgard 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 Silgard 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 en 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

Silgard 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 en 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 Silgard som første dosis, fuldfører hele vaccinationsforløbet med Silgard.

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

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

Hvis du har glemt en vaccination med Silgard:

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

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

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

4. Bivirkninger

Silgard kan som alle vacciner og medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses efter brug af Silgard:

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

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

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

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

Når Silgard blev givet sammen med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellular, 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, hvesende 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, sygeplejerske eller apoteket. 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 [Aparatets V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne vaccine efter den udløbsdato, der står på mærkaten på hætteglasset og på pakningen (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 på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Silgard indeholder:

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

De øvrige ingredienser i vaccinesuspensionen er følgende:

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

Udseende og pakningsstørrelser

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

Før omrystning kan Silgard fremstå som en klar væske med et hvidt bundfald. Efter grundig omrystning, er den en hvid, uklar væske.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Fremstiller

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 35
2031 BL 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 BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.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 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.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 BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om Silgard på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vaccinen skal anvendes som den leveres; 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 indgivelsen for at der ikke dannes bundfald i vaccinen.

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

**B INDLÆGSSEDDEL
(FYLDTE SPRØJTE)**

Indlægsseddel: Information til brugeren

Silgard, injektionsvæske, suspension i fyldt sprøjte

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Silgard er en vaccine. Vaccination med Silgard 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 75 % af HPV relaterede forstadier til kræftlæsioner i endetarmen. HPV-typerne 6 og 11 er ansvarlige for cirka 90 % af tilfældene af kønsvorter.

Silgard er beregnet til at forebygge disse sygdomme. Vaccinen anvendes ikke til at behandle HPV-relaterede sygdomme. Silgard 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 Silgard dog stadig forebygge sygdomme, som skyldes de andre HPV-typer, som vaccinen beskytter imod.

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

Silgard 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.

Silgard skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du får Silgard

Du/dit barn må ikke få Silgard:

- Hvis du eller dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller nogen af de øvrige indholdsstoffer i Silgard (se pkt. 6).
- Hvis du eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter at have modtaget en dosis Silgard
- 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 sundhedspersonalet, 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 teenagere). Derfor skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

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

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

Silgard 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 Silgard

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

Brug af anden medicin eller vacciner sammen med Silgard

Silgard 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.

Silgard 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 Silgard, ikke nedsat af præventionsmidler i tabletform (f.eks. p-piller) eller andre svangerskabsforebyggende midler.

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

Graviditet og amning

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.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan gives Silgard

Silgard gives af din læge som injektion. Silgard er beregnet til unge og voksne fra 9-års alderen og ældre.

Hvis du er fra 9 til og med 13 år gammel

Silgard kan gives som et program med 2 doser:

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

Hvis den anden vaccine dosis bliver indgivet tidligere end 6 måneder efter den første dosis, bør en tredje dosis altid indgives.

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

Hvis du er 14 år eller ældre

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

Det anbefales, at personer der modtager første dosis af Silgard fuldfører hele vaccinationsforløbet med Silgard.

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

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

Hvis du har glemt en vaccination med Silgard:

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

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

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

4. Bivirkninger

Silgard kan som alle vacciner og medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses efter brug af Silgard:

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

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

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

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

Når Silgard 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, hvesende 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, sygeplejerske eller apoteket. 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 [Aparatets V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på mærkaten på sprøjten og på pakningen (efter Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i yderkartonen for at beskytte mod lys.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Silgard 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).

De øvrige ingredienser i vaccinesuspensionen er følgende:

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

Udseende og pakningsstørrelser

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

Før omrystning kan Silgard fremstå som en klar væske med et hvidt bundfald. Efter grundig omrystning, er den en hvid, uklar væske.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Fremstiller

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 69
2031 BN Hoofddorp
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 BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.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 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.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 BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret: MM/ÅÅÅÅ

De kan finde yderligere oplysninger om Silgard på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

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

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