

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Gardasil stungulyf, dreifa.

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Bóluefni gegn mannapíllomaveiru (HPV) [af gerðum 6, 11, 16, 18] (raðbrigða, aðsogað).

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b.:

Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 6 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 11 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 16 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 18 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm.

<sup>1</sup> Mannapíllomaveira = HPV.

<sup>2</sup> L1 prótein í formi veirulíkra agna framleiddra í gerfrumum *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stofn 1895) með raðbrigða erfðatækni.

<sup>3</sup> aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat hjálparefni (0,225 milligrömm Al).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Gardasil stungulyf, dreifa.

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Áður en Gardasil er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli. Eftir að hafa verið hrist vandlega kemur Gardasil fram sem hvítur, ógagnsær vökvi.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Gardasil er bóluefni til notkunar frá 9 ára aldri til forvarnar gegn:

- forstígum krabbameins í vefskemmdum á kynfærum (legghálsi, sköpum og leggöngum), forstígum krabbameins í vefskemmdum á endaparmi, leghálskrabbameini og krabbameini í endaparmi sem orsakast af vissum æxlisvaldandi mannapíllomaveirum (HPV gerðum)
- kynfæravörtum (condyloma acuminata) sem orsakast af ákveðnum HPV gerðum

Sjá mikilvægar upplýsingar sem styðja þessa notkun í köflum 4.4 og 5.1

Þar sem við á skal notkun Gardasil ákvörðuð samkvæmt opinberum tilmælum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

*Einstaklingar 9 ára til og með 13 ára*

Gardasil má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun (0,5 ml við 0, 6 mánuði) (sjá kafla 5.1).

Ef seinni skammturinn af bóluefninu er gefinn innan 6 mánuða frá fyrsta skammti, á alltaf að gefa

þriðja skammt.

Einnig má gefa Gardasil samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun (0,5 ml við 0, 2, 6 mánuði). Gefa ætti annan skammtinn minnst 1 mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn minnst 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla skammtana þrjá á 1 árs tímabili.

#### *Einstaklingar 14 ára og eldri*

Gardasil skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun (0,5 ml við 0, 2, 6 mánuði).

Gefa ætti annan skammtinn minnst 1 mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn minnst 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla skammtana þrjá á 1 árs tímabili.

Nota skal Gardasil samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Gardasil hjá börnum yngri en 9 ára. Engar upplýsingar eru fyrirhagðar (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að einstaklingar sem fá fyrsta skammt af Gardasil ljúki bólusetningaráætluninni með Gardasil (sjá kafla 4.4).

Þörfin fyrir örvunarskammt hefur ekki verið metin.

#### Lyfjagjöf

Bóluefnið á að gefa í vöðva. Kjörstungustaður er axlarvöðvi eða hliðlægt framan í lærvöðva.

Gardasil má ekki sprauta í æð. Hvorki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjagjöf undir húð né í húð og því er slíkt ekki talið ráðlegt (sjá kafla 6.6).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefna bóluefnisins.

Einstaklingar sem fá einkenni sem gefa til kynna ofnæmi eftir að hafa fengið skammt af Gardasil ættu ekki að fá fleiri skammta af Gardasil.

Fresta skyldi inngjöf Gardasil hjá einstaklingum sem þjást af bráðum og alvarlegum sjúkdómi sem fylgir hiti. Hins vegar er sýking eins og væg öndunarferasýking eða vægur hiti ekki frábinding hvað varðar ónæmisáðgerð.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Við ákvörðun um að bólusetja einstakling ætti að taka tillit til áhættu vegna fyrri útsetningar fyrir HPV og mögulegs ávinnings af bólusetningunni.

Eins og á við um öll bóluefni í formi stungulyfja skyldi viðeigandi lækni meðferð ávallt vera til reiðu ef upp koma sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð eftir að bóluefnið gefið.

Yfirlið (aðsvif), stundum ásamt falli, getur komið fyrir í kjölfarið á eða jafnvel á undan hvaða bólusetningu sem er, sérstaklega hjá unglingum sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Þeim geta fylgt ýmis konar taugafræðileg einkenni eins og skammvinn sjóntruflun, tilfinningaglöp og vöðvakippa- og vöðvaþanshreyfingar (tonic-clonic movements) meðan á bata stendur. Því skal fylgjast

með bólusettingum einstaklingum í um 15 mínútur eftir bólusetningu. Mikilvægt er að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli vegna aðsvifa.

Eins og á við um öll bóluefni er hugsanlegt að bólusetning með Gardasil veiti ekki sjúkdómsvörn hjá öllum bólusettingum einstaklingum.

Gardasil veitir aðeins vörn gegn sjúkdómum af völdum mannapapillómaveiru af gerð 6, 11, 16 og 18 og að takmörkuðu leyti gegn sjúkdómum af völdum mannapapillómaveiru af skyldum gerðum (sjá kafla 5.1). Því skal nota áfram allar viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

Gardasil er eingöngu ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð og hefur engin áhrif á virkar HPV sýkingar eða staðfestan klínískan sjúkdóm. Ekki hefur verið sýnt fram á lækningagildi Gardasil. Því er bóluefnið ekki ætlað til meðferðar á leghálskrabbameini, vefskemmdum á háu stigi í leghálsi, sköpum og leggöngum eða kynfæravörtum. Það er heldur ekki ætlað til að hindra framgang annarra meinsemda af völdum mannapapillómaveiru.

Gardasil kemur ekki í veg fyrir vefskemmdir vegna HPV gerðar bóluefnisins hjá einstaklingum sem eru sýktar af þeirri HPV gerð við bólusetningu (sjá kafla 5.1).

Við notkun Gardasil hjá fullorðnum konum ætti að taka tillit til breytilegrar útbreiðslu HPV gerðar á mismunandi landsvæðum.

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þar sem ekkert bóluefni hefur 100% virkni og Gardasil veitir ekki vörn gegn hverjum HPV stofni eða gegn núverandi HPV sýkingum, er mikilvægt að fara í reglulega leghálsskoðun samkvæmt skipulagi í hverju landi.

Öryggi og ónæmingargeta bóluefnisins hefur verið metin hjá einstaklingum á aldrinum 7 til 12 ára sem vitað er að eru smitaðir af eyðniveiru (HIV) (sjá kafla 5.1). Einstaklingar með skerta ónæmissvörun annað hvort vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla eða af öðrum orsökum sýna hugsanlega enga svörun við bóluefninu.

Aðgát skal viðhöfð þegar bóluefnið er gefið einstaklingum með blóðflagnafæð eða storknunarraskanir af einhverjum toga þar sem hugsanlegt er að blæðing eigi sér stað eftir lyfjagjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Langtímarannsóknir voru framkvæmdar til að ákvarða hve lengi verndin varir (sjá kafla 5.1).

Ekki eru nein öryggis-, ónæmingargetu- eða verkunargögn sem styðja það að hægt sé að skipta Gardasil út fyrir önnur HPV bóluefni sem ná ekki yfir sömu gerðir HPV. Þess vegna er mikilvægt að sama bóluefnið sé notað í öllum skömmtum sem gefnir eru skv. áætluninni.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Í öllum klínískum rannsóknum voru einstaklingar sem fengið höfðu immúnóglóbúlín eða blóðafurðir á 6 mánaða tímabili fyrir fyrsta bólusetningarskammtinn undanskildir.

#### Notkun ásamt öðrum bóluefnum

Samtímis lyfjagjöf með Gardasil (en á annan stungustað hvað varðar bóluefni sem stungulyf) og bóluefni gegn lifrabólgu B (raðbrigða-) hafði ekki áhrif á ónæmissvörun við HPV gerðum. Hlutfall mótéfnavarnar (hlutfall einstaklinga sem ná mótéfnavörn gegn lifrabólgu B  $\geq 10$  ma.e./ml) var óbreytt (96,5% fyrir samtímis bólusetningu og 97,5% fyrir bólefni gegn lifrabólgu B eingöngu). Meðaltals mótéfnatítrar gegn lifrabólgu voru lægri við samtímis gjöf, klínískt mikilvægi þess er þó ekki þekkt.

Gardasil má gefa samhliða endurbólusetningu með samsettu bóluefni við barnaveiki (d) og stífkrampa (T), með annað hvort kíghósta [ekki frumutengt] (ap) og/eða mænuótt [óvirkjuð] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV bóluefni) án marktækra áhrifa á mótefnasvar hvors bóluefnis fyrir sig. Samt sem áður, var tilhneiging til lægri margfeldismeðaltalstítra (GMT) gegn HPV hjá hópnum sem fékk samhliða bólusetningu. Klínísk gildi þessa eru ekki þekkt. Þessar niðurstöður byggja á útkomu klínískra rannsókna þar sem samhliða bólusetning með samsettu dTap-IPV bóluefni var gefið samhliða fyrsta skammti af Gardasil (sjá kafla 4.8).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samhliða lyfjagjöf Gardasil og annarra bóluefna en þeirra sem eru nefnd hér að ofan.

#### Notkun samhliða hormónagetnaðarvarnar

Í klínískum rannsóknum notuðu 57,5% kvenna á aldrinum 16 til 26 og 31,2% kvenna á aldrinum 24 til 45 ára sem fengu Gardasil hormónagetnaðarvörn á bólusetningartímabilinu. Notkun hormónagetnaðarvarna virtist ekki hafa áhrif á ónæmissvörun við Gardasil.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki voru framkvæmdar sértækar rannsóknir á bóluefninu hjá þunguðum konum. Meðan á klínískri þróunaráætlun fyrir skráningu stóð var tilkynnt um að minnsta kosti eina þungun hjá 3.819 konum (bóluefni = 1.894, lyfleysa = 1.925). Ekki var marktækur munur á frávikum eða á hlutfalli þungana, sem reiddi illa af hjá þeim sem fengu Gardasil og einstaklingum sem fengu lyfleysu. Þessi gögn um þungaðar konur (fleiri en 1.000 niðurstöður) bentu ekki til neinnar vansköpunar né eiturvekunar á fóstur/nýbura.

Engin hættumerki komu fram við notkun Gardasil á meðgöngu. Hins vegar eru þetta ekki nægileg gögn til að mæla með notkun Gardasil á meðgöngu. Bólusetningu ætti að fresta þar til eftir meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Hjá konum með börn á brjósti sem var gefið Gardasil eða lyfleysa á bólusetningartímabili í klínískum rannsóknum var tíðni aukaverkana hjá móður og barni á brjósti sambærileg hjá bólusetningar- og lyfleysuhópnum. Auk þess var ónæmissvörun við bóluefninu sambærileg hjá konum með börn á brjósti og konum sem ekki gáfu brjóst meðan á bólusetningunni stóð.

Gardasil má því nota við brjóstgjöf.

#### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eiturvekunar á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki komu fram áhrif á frjósemi hjá karlkynsrottum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### ***A. Samantekt um öryggi***

Í 7 klínískum rannsóknum (6 samanburðarrannsóknir með lyfleysu) fengu einstaklingar Gardasil eða lyfleysu á fyrsta degi rannsóknarinnar og svo u.þ.b. 2 og 6 mánuðum seinna. Fáir einstaklingar (0,2%) hættu þátttöku vegna aukaverkana. Öryggi var metið, annað hvort hjá rannsóknarþýðinu í heild

(6 rannsóknir) eða hjá fyrirfram ákveðnu undirurtaki (ein rannsókn) rannsóknarþýðisins með eftirliti þar sem notuð voru tilkynningarspjöld í tengslum við bólusetningu (VRC) í 14 daga eftir hvern skammt af Gardasil eða lyfleysu. Fylgst var með 10.088 einstaklingum (6.995 konur á aldrinum 9 til 45 ára og 3.093 karlmenn á aldrinum 9 til 26 ára við upphaf rannsóknarinnar) sem fengu Gardasil og 7.995 einstaklingum (5.692 konur og 2.303 karlar) sem fengu lyfleysu með VRC-studdu eftirliti.

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu voru viðbrögð á stungustað (77,1% þeirra sem voru bólusettir innan 5 daga eftir læknisheimsókn vegna bólusetningar) og höfuðverkur (16,6% þeirra sem voru bólusettir). Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar.

## B. Tafla með samantekt aukaverkana

### Klínískar rannsóknir

Taflan 1 sýnir bóluefnistengdar aukaverkanir sem komu fram hjá þátttakendum sem fengu Gardasil með tíðni minnst 1,0% og einnig hærri en fram kom hjá þeim þátttakendum sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir mismunandi tíðnifyrirsögnum á eftirfarandi hátt:

[Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $<1/10.000$ )]

### Reynsla eftir markaðssetningu

Taflan 1 sýnir einnig aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu Gardasil um heim allan. Vegna þess að aukaverkanatilkynningarnar eru frá hópi af óþekktri stærð, er ekki alltaf hægt að meta með áreiðanlegum hætti tíðni þeirra eða ganga úr skugga um orsakasamhengi við notkun bóluefnisins. Þar af leiðandi er tíðni þessara aukaverkana merkt með „ekki þekkt“.

Tafla 1: Aukaverkanir eftir lyfjagjöf með Gardasil sem fram komu í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Tíðni ekki þekkt	Netjubólga á stungustað*
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri*, eitlastækkun*
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Ónæmisviðbrögð, m.a. bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð*
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Tíðni ekki þekkt	Bráð, dreifð heila- og mænubólga*, sundl <sup>1</sup> *, Guillain-Barré heilkenni*, aðsvif sem stundum fylgir vöðvakippa-vöðvaþanshreyfingar*
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
	Tíðni ekki þekkt	Uppköst*
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Verkir í útlimum
	Tíðni ekki þekkt	Liðverkir*, vöðvaverkir*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Á stungustað: roði, verkir, bólga
	Algengar	Sótthiti Á stungustað: margúll, kláði
	Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi*, kuldahrollur*, þreyta*, lasleiki*

\* Aukaverkanir eftir markaðssetningu (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<sup>1</sup> Í klínískum rannsóknum var sundl algeng aukaverkun hjá konum. Hjá körlum kom sundl ekki fram með meiri tíðni hjá þeim sem fengu bóluefni en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Að auki komu fram aukaverkanir í klínískum rannsóknum sem taldar voru tengjast bóluefni eða lyfleysu, en þær komu fram hjá færri en 1%.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti:  
Örsjaldan koma fyrir: Berkjukrampi.

Húð og undirhúð:

Mjög sjaldgæfar: Ofsakláði.

Tilkynnt var um níu tilfelli (0,06%) um ofsakláða í Gardasil hópnum og 20 tilfelli (0,15%) í lyfleysu hópnum sem einnig innihélt ónæmisglæði.

Einstaklingar í klínísku rannsókninni skráðu læknisfræðilegt ástand sitt í eftirfylgni. Af þeim 15.706 einstaklingum sem fengu Gardasil og þeim 13.617 einstaklingum sem fengu lyfleysu komu fram 39 tilvik af ósértækri gigt/liðsjúkdómi, 24 í Gardasil hópnum og 15 í lyfleysuhópnum.

Í klínískri rannsókn með 843 heilbrigðum körlum og konum á aldrinum 11-17 ára, komu fram meiri bólgur á stungustað og aukinn höfuðverkur eftir samhliða bólusetningu með fyrsta skammti af Gardasil, þegar bólusetningin var gefin samhliða endurbólusetningu með samsettu bóluefni við barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [ekki frumutengt] og mænusótt [óvirkjuð]. Mismunurinn var < 10% og hjá flestum einstaklingum voru aukaverkanirnar sagðar vera vægar til miðlungsmiklar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um að gefnir hafi verið stærri skammtar af Gardasil en ráðlagt er.

Yfirleitt voru aukaverkanir sem tilkynnt var um í sambandi við ofskömmun sambærilegar við þær sem fram komu eftir ráðlagða staka skammta af Gardasil.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirubóluefni, ATC flokkur: J07BM01

*Verkunarháttur*

Gardasil er raðbrigða ónæmisglætt bóluefni sem veldur ekki sýkingu, er fjórþætt og er framleitt úr háhreinsuðum veirulíkum ögnum (VLP) úr mikilvægum próteínum veiruskurnar HPV gerða 6, 11, 16 og 18. VLP agnirnar innihalda ekkert veiru DNA, þær geta ekki smitað frumur, fjölgað sér eða valdið sjúkdómi. HPV smitast aðeins hjá mönnum en dýrarrannsóknir á samskonar papillomaveirum gefa til kynna að virkni LI VLP bóluefna er háð vessaónæmissvörun.

Áætlað er að HPV 16 og HPV 18 valdi u.þ.b. 70% tilfella leghálskrabbameina og 75-80% tilfella krabbameina í endaparmi; 80% staðbundinna kirtilþekjukrabbameina (AIS); 45-70% leghálsfrumubreytinga á háu stigi (CIN 2/3); 25% leghálsfrumubreytinga á lágu stigi (CIN 1); u.þ.b. 70% HPV tengdra frumubreytinga í sköpum (VIN 2/3) og leggöngum (VaIN 2/3) á háu stigi og 80% HPV tengdra þekjufrumubreytinga í endaparmi á háu stigi (AIN 2/3). HPV 6 og 11 valda u.þ.b. 90% tilfella af kynfæravörtum og 10% leghálsfrumubreytinga á lágu stigi (CIN 1). CIN 3 og staðbundið kirtilþekjukrabbamein (AIS) eru viðurkenndir undanfarar ífarandi leghálskrabbameins.

Hugtakið „forstig krabbameins í vefskemmdum á kynfærum“ í kafla 4.1 samsvarar leghálsfrumubreytingum á háu stigi (CIN 2/3), frumubreytingum í sköpum á háu stigi (VIN 2/3) og frumubreytingum í leggöngum á háu stigi (VaIN 2/3).

Hugtakið „forstig krabbameins í vefskemmdum á endaparmi“ í kafla 4.1 vísar til þekjufrumubreytinga í endaparmi á háu stigi (AIN 2/3).

Ábendingin byggir á virkni sem sýnt hefur verið fram á hjá konum 16 til 45 ára og hjá körlum 16 til 26 ára og á ónæmingargetu Gardasil hjá 9 til 15 ára börnum og unglingum.

#### *Klínískar rannsóknir*

##### Virgni hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára

Virgni Gardasil hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára var metin í 4 tvíblindum lyfleysustýrðum, slembuðum samanburðarrannsóknum á stigi II og III sem samanstóðu af 20.541 konum sem var gefið Gardasil án þess að áður hafi farið fram leit að HPV sýkingu.

Aðal lokaviðmið virkni var tíðni HPV 6, 11, 16 eða 18 tengdra sjúkdóma (kynfæravörtur, VIN, VaIN) og CIN af öllum gerðum og leghálskrabbamein (rannsóknaráætlun 013, FUTURE I). HPV 16- eða 18-tengd CIN 2/3 og AIS og leghálskrabbamein (rannsóknaráætlun 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16, eða 18 tengd þrálát sýking og sjúkdómur (rannsóknaráætlun 007) og HPV 16 tengd þrálát sýking (rannsóknaráætlun 005). Fyrstu greiningar á virkni með tilliti til HPV-gerða í bóluefninu (HPV 6, 11, 16 og 18) voru gerðar hjá rannsóknarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun um virkni (þ.e. hjá einstaklingum þar sem allar 3 bólusetningarnar voru gerðar innan árs frá skráningu, engin mikilvæg frávik voru frá rannsóknaráætlun og viðkomandi höfðu ekki smitast af viðkomandi HPV gerð fyrir fyrsta skammtinn og í 1 mánuð eftir 3. skammtinn ( 7. mánuð)).

Niðurstöður um virkni eru sýndar fyrir sameiginlega greiningu á rannsóknaráætlunum. Virkni fyrir HPV 16/18 tengd CIN 2/3 eða AIS er byggð á upplýsingum úr rannsóknaráætlunum 005 (einungis lokaviðmið sem tengist 16), 007, 013 og 015. Virknin fyrir öll önnur lokaviðmið er byggð á rannsóknaráætlunum 007, 013 og 015. Miðgildi fyrir eftirfylgnitímabil fyrir þessar rannsóknir var 4,0 ár fyrir rannsóknaráætlun 005, 3,0 ár fyrir rannsóknaráætlun 007, 3,0 ár fyrir rannsóknaráætlun 013 og 3,0 ár fyrir rannsóknaráætlun 015. Miðgildi fyrir eftirfylgnitímabil fyrir sameinaðar rannsóknaráætlanir (005, 007, 013 og 015) var 3,6 ár. Niðurstöður úr einstökum rannsóknum studdu niðurstöðurnar úr sameinuðu greiningunni. Gardasil var árangursríkt gegn HPV sjúkdómi af völdum allra fjögurra gerða HPV í bóluefninu. Í lok rannsóknar var einstaklingum sem tóku þátt í III stigs rannsóknunum tveimur (rannsóknaráætlun 013 og rannsóknaráætlun 015) fylgt eftir í allt að 4 ár (miðgildi 3,7 ár).

Leghálfrumubreytingar (CIN) á stigi 2/3 (á miðstigi til háu stigi) og staðbundið kirtilþekjukrabbamein (AIS) voru notaðar sem klínískt kennileiti fyrir leghálskrabbamein.

Í langtímaframhaldshluta rannsóknaráætlunar 015 var fylgst með 2.536 konum sem bólusettar voru með Gardasil á aldrinum 16-23 ára í grunnrannsókninni. Hjá rannsóknarþýði skv. rannsóknaráætlun komu ekki fram nein tilvik HPV-sjúkdóma (HPV-6/11/16/18 tengdar leghálfrumubreytingar á háu stigi) í allt að u.þ.b. 14 ár (miðgildi eftirfylgni var 11,9 ár). Í rannsókninni var sýnt fram á með tölfræðilega marktækum hætti að varanleg vernd varir í allt að 12 ár.

##### Virgni hjá konum sem ekki höfðu áður fengið viðkomandi HPV gerð bóluefnis

Byrjað var að mæla virkni eftir heimsókn í 7. mánuði. Alls höfðu 73% konur ekki áður fengið neinar af 4 HPV gerðunum (PCR neikvæðar og mótefnaneikvæðar) við skráningu.

Niðurstöður um virkni fyrir viðkomandi lokaviðmið 2 árum eftir skráningu í rannsókn og í lok rannsóknar (miðgildi eftirfylgnitímabils = 3,6 ár) hjá einstaklingum sem fylgdu rannsóknaráætlun eru sýndar í töflu 2.

Virgni Gardasil var metin gegn CIN 3 og AIS sem tengdust HPV 16/18 í viðbótargreiningu.

Tafla 2: Greining á virkni Gardasil gegn vefskemmdum í leghálsi á háu stigi í hjá sjúklingum sem fylgdu rannsóknaráætlun

	Gardasil	Lyfleysa	% Virkni eftir 2 ár (95% CI)	Gardasil	Lyfleysa	% Virkni*** í lok rannsóknar (95% CI)
	Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga *	Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*		Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*	Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*	
<b>HPV 16/18- tengd CIN 2/3 eða AIS</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
<b>HPV 16/18- tengd CIN 3</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)
<b>HPV 16/18- tengd AIS</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

\*Fjöldi einstaklinga með minnst eina eftirfylgni eftir sjöunda mánuð

\*\*Byggt á veirufræðiummerkjum fyrsta tilfellis af CIN 3 í sjúklingi með þráláta sýkingu af HPV 52 líklega tengt HPV 52. Í einungis 1 af 11 sýnum fannst HPV 16 (tekið eftir 32,5 mánuði) og fannst ekki í vef sem var fjarlægður með keiluskurði (LEEP). Í hinu tilfellinu af CIN 3 sem sást hjá sjúklingi sem var með sýkingu af HPV 51 á degi 1 (fannst í 2 af 9 sýnum); greindist HPV 16 í vefjasýni eftir 51 mánuð (fannst í 1 af 9 sýnum) og HPV 56 greindist í 3 af 9 sýnum sem tekin voru á 52. mánuði í vef sem fjarlægður var með keiluskurði (LEEP).

\*\*\*Sjúklingum var fylgt eftir í allt að 4 ár (miðgildi 3,6 ár)

Ath.: Metin tölugildi (point estimates) og öryggisbil eru leiðrétt fyrir eftirfylgnitíma hvers einstaklings.

Í lok rannsóknar og í sameinuðu rannsóknaráætlunum,

- virkni Gardasil gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum CIN 1 var 95,9% (95% CI: 91,4; 98,4),
- virkni Gardasil gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum CIN (1, 2, 3) eða AIS var 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2),
- virkni Gardasil gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum VIN2/3 og VaIN 2/3 var 100% (95% CI: 67,2; 100) og 100% (95% CI: 55,4; 100) í þessari röð,
- virkni Gardasil gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum kynfæravörtum var 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9).

Í rannsóknaráætlun 012 þar sem virkni Gardasil gegn viðvarandi sýkingu var skilgreind var með 6 mánaða tímabili [jákvæð sýni í 2 eða fleiri heimsóknnum í röð með 6 mánuðum á milli ( $\pm 1$  mánuð) eða lengur] þá var virkni gegn HPV 16 sýkingu 98,7% (95% CI: 95,1; 99,8) og gegn HPV 18 sýkingu 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0), með eftirfylgni í allt að 4 ár (meðaltal 3,6 ár). Ef litið er til 12 mánaða skilgreiningar á viðvarandi sýkingu, þá var virkni gegn HPV 16 sýkingu 100,0% (95% CI: 93,9; 100,0) og 100,0% (95% CI: 79,9; 100,0) fyrir HPV 18 sýkingu.

Virkni hjá konum með HPV 6, 11, 16 eða 18 sýkingu eða sjúkdóm á 1. degi.

Ekki var hægt að sýna fram á vörn gegn sjúkdómum af völdum HPV gerða bóluefnisins sem konur voru PCR jákvæðar fyrir á fyrsta degi. Konur sem voru þegar sýktar af HPV stofnum (einum eða fleirum), sem eru í bóluefninu fyrir bólusetningu, verndaðar gegn sýkingum af völdum annarra HPV stofna í bóluefninu.

Virkni hjá konum með eða án fyrri sýkingar eða sjúkdóms af völdum HPV 6, 11, 16 eða 18

Aðlagð meðferðarákvörðunar (ITT) þýði innihélt konur án tillits til HPV ástands á 1. degi, sem fengu a.m.k. eina bólusetningu og hjá þeim sem talning sýkinga hófst 1 mánuði eftir fyrsta skammt. Þetta

þýði endurspeglar algengi HPV sýkinga eða sjúkdóma hjá konum almennt við skráningu í rannsóknina. Niðurstöður eru dregnar saman í töflu 3.

Tafla 3: Virkni Gardasil gegn vefskemmdum í leghálsi á háu stigi hjá aðlöguðu ITT þýði án tillits til HPV ástands í byrjun

	Gardasil I	Lyfleysa	% Virkni** eftir 2 ár (95 % CI)	Gardasil	Lyfleysa	% Virkni** í lok rannsóknar (95 % CI)
	Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*	Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*		Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*	Fjöldi tilfella Fjöldi einstaklinga*	
HPV 16- eða HPV 18-tengd CIN 2/3 eða AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18-tengd CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)
HPV 16/18-tengd AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

\*Fjöldi einstaklinga með minnst eina eftirfylgni eftir 30 daga eftir 1. dag

\*\*Prósentuvirkni er reiknuð út frá sameinuðum rannsóknaráætlunum. Virkni gegn HPV 16/18 tengdum CIN 2/3 eða AIS er byggð á gögnum úr rannsóknaráætlun 005 (einungis lokaviðmið sem tengjast HPV 16), 007, 013 og 015. Sjúklingum var fylgt eftir í allt að 4 ár (miðgildi 3,6 ár).

Ath.: metin tölugildi (point estimates) og öryggisbilbil eru leiðrétt fyrir eftirfylgnitími hvers einstaklings.

Virkni gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum VIN 2/3 var 73,3% (95% CI: 40,3; 89,4), gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum VaIN 2/3 var virknin 85,7% (95% CI: 37,6; 98,4), og gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum kynfæravörtum var virknin 80,3% (95% CI: 73,9; 85,3) í sameinuðum rannsóknaráætlunum í lok rannsóknar.

Alls voru 12% heildarþýðisins með óeðlilegt Pap próf sem gaf til kynna CIN á 1. degi. Meðal kvenna með óeðlilegt Pap próf á 1. degi sem höfðu ekki áður fengið bóluefnisstofna HPV á 1. degi, var virkni bóluefnisins áfram mikil. Meðal kvenna með óeðlilegt Pap próf á 1. degi sem voru þegar með sýkingu af völdum bóluefnisstofna HPV á 1. degi, kom ekki fram nein virkni bóluefnisins.

#### Vörn gegn almennu álagi af HPV leghálssjúkdómum hjá 16 til 26 ára konum

Áhrif Gardasil á heildaráhættu á HPV sjúkdómi í leghálsi (þ.e. sjúkdómi af völdum hvaða gerðar HPV sem er) voru metin hjá 17.599 einstaklingum sem tóku þátt í III. stigs virknirannsóknunum tveimur (rannsóknaráætlanir 013 og 015) og hófst matið 30 dögum eftir að fyrsti skammtur var gefinn. Á meðal kvenna sem höfðu ekki áður fengið 14 algengar gerðir HPV og fengu neikvætt Pap próf á 1. degi, minnkaði gjöf Gardasil tíðni CIN 2/3 eða AIS af völdum HPV gerða í bóluefninu eða gerða sem ekki eru í bóluefninu um 42,7% (95% CI : 23,7; 57,3) og tíðni af kynfæravörtum um 82,8% (95% CI: 74,3; 88,8) í lok rannsóknar.

Í aðlagða meðferðarákvörðunar ITT þýðinu var ávinningur af bóluefninu með tilliti til heildartíðni CIN 2/3 eða AIS (af völdum allra HPV gerða) og kynfæravartna miklu minni, með lækkun um 18,4% (95% CI: 7,0; 28,4) og 62,5% (95% CI: 54,0; 69,5), í þessari röð, þar sem Gardasil hefur ekki áhrif á gang sýkingar eða sjúkdóms sem er þegar fyrir í byrjun bólusetningar.

#### Áhrif á leghálsaðgerðir

Áhrif Gardasil á tíðni leghálsaðgerða án tillits til HPV gerða voru metin hjá 18.150 einstaklingum í rannsóknaráætlunum 007, 013 og 015. Hjá þýði sem hafði ekki áður fengið HPV (hafði ekki fengið 14

algengar HPV gerðir og var með neikvætt Pap próf á degi 1) lækkaði Gardasil hlutfall kvenna sem fór í leghálsaðgerð (Loop Electro-Excision Procedure or Cold-Knife Conization) um 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5;) í lok rannsóknar. Hjá ITT þýði var samsvarandi lækkun 23,9% (95% CI: 15,2; 31,7).

#### Krossverndandi verkun (cross-protective efficacy)

Verkun Gardasil gegn CIN (öllum tegundum) og CIN 2/3 eða AIS af völdum 10 HPV gerða sem ekki var bólusett fyrir (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) og eru byggingarlega skyldar HPV 16 eða HPV 18 var metin í sameinuðum gagnagrunni III. stigs virknirannsóknna (combined Phase III efficacy database) (N = 17.599) eftir miðgildiseftirfylgni í 3,7 ár (í lok rannsóknar). Mæld var verkun gegn endapunktum sjúkdóms sem var af völdum fyrirfram skilgreindra samsetninga af HPV gerðum sem ekki var bólusett fyrir. Rannsóknirnar voru ekki sniðnar til að meta verkun gegn sjúkdómum einstakra HPV gerða.

Aðal greiningin var gerð á einstaklingum með tilteknar gerðir og voru fengnar til þess konur sem voru neikvæðar fyrir gerðinni sem var greind, en gátu verið jákvæðar fyrir öðrum HPV gerðum (96% af heildarrannsóknarþýði). Á aðal tímupunkti greiningar eftir 3 ár fengust ekki marktækar niðurstöður fyrir öllum fyrirfram skilgreindum endapunktum. Loka rannsóknaniðurstöður fyrir sameinaða tíðni CIN 2/3 eða AIS hjá þessu rannsóknarþýði með eftirfylgni að miðgildi 3,7 ár eru sýndar í Töflu 4. Fyrir samsetta endapunkta var tölfræðilega marktæk verkun gegn sjúkdómum sýnd gegn HPV gerðum sem voru þróunarlega skyldar HPV 16 (aðallega HPV 31) aftur á móti sást ekki tölfræðilega marktæk verkun gegn HPV gerðum sem voru þróunarlega skyldar HPV 18 (þar með talið HPV 45). Fyrir 10 einstakar HPV gerðir voru niðurstöður einungis tölfræðilega marktækar fyrir HPV 31.

Tafla 4: Niðurstöður fyrir CIN 2/3 eða AIS hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið HPV gerðina sem var greind<sup>†</sup> (lokaniðurstöður rannsóknar)

Hafa ekki fengið ≥ 1 HPV gerð				
Samsettur endapunktur	Gardasil tilfelli	Lyfleysa tilfelli	% Verkun	95% CI
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 ekki bóluefnis HPV gerðir <sup>  </sup>	162	211	23,0%	5,1; 37,7
HPV-16 skyldar gerðir (A9 tegundir)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 <sup>†</sup>
HPV-18 skyldar gerðir (A7 tegundir)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 <sup>†</sup>
A5 tegundir (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 <sup>†</sup>
A6 tegundir (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Rannsóknin var ekki sniðin til að meta verkun gegn sjúkdómum af völdum einstakra HPV gerða.

<sup>‡</sup> Verkun var byggð á lækkun á HPV 31- tengdum CIN 2/3 eða AIS

<sup>§</sup> Verkun var byggð á lækkun á HPV 31-, 33-, 52-, og 58 tengdum CIN 2/3 eða AIS

<sup>||</sup> Innifelur aðferðagreiningu sem ekki er í bóluefni HPV gerðir 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, og 59.

#### Virgni hjá konum á aldrinum 24 til 45 ára

Virgni Gardasil hjá konum á aldrinum 24 til 45 ára var metin í einni tvíblindri, slembiraðaðri III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsóknaráætlun 019, FUTURE III) hjá 3.817 konum, sem voru

skráðar og bólusettar án þess að áður hafi farið fram leit að HPV sýkingu.

Aðal endapunktur tóku til samanlagðrar tíðni HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdra og samanlagðrar tíðni HPV 16- eða HPV-18 tengdra þráláttra sýkinga (6 mánaða skilgreining), kynfæravarta, vefskemmda á sköpum og leggöngum, CIN af öllum gerðum AIS og leghálskrabbameins. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 4,0 ár í þessari rannsókn.

Í langtímaframhaldshluta rannsóknaráætlunar 019 var fylgst með 685 konum sem bólusettar voru með Gardasil á aldrinum 24–45 ára í grunnrannsókninni. Hjá rannsóknarþýði skv. rannsóknaráætlun komu ekki fram nein tilvik HPV-sjúkdóma (HPV 6/11/16/18 tengdar leghálsfrumubreytingar af öllum gerðum og kynfæravörtur) í 10,1 ár (við eftirfylgni með miðgildi 8,7 ár).

#### Virgni hjá konum sem ekki höfðu áður fengið viðkomandi HPV gerðir bóluefnis

Fyrstu greiningar á virkni voru gerðar samkvæmt rannsóknaráætlun (þ.e. allar 3 bólusetningarnar innan árs frá skráningu, engin mikilvæg frávik frá rannsóknaráætlun og höfðu ekki áður smitast af viðkomandi HPV gerð fyrir fyrsta skammtinn og í 1 mánuð eftir 3. skammtinn (7. mánuð)). Byrjað var að mæla virkni eftir heimsókn í 7. mánuði. Samtals höfðu 67% einstaklingar ekki áður fengið neinar af 4 HPV gerðunum (PCR neikvæðir og mótefnaneikvæðir) við skráningu.

Virgni Gardasil gegn samanlagðri tíðni HPV 6-, 11-, 16-, eða 18-tengdum þrálátum sýkingum, kynfæravörtum, vefskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN af öllum gerðum, AIS og leghálskrabbameini var 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Virgni Gardasil gegn samanlagðri tíðni HPV 16-, eða 18-tengdum þrálátum sýkingum, kynfæravörtum, vefskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN af öllum gerðum, AIS og leghálskrabbameini var 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

#### Virgni hjá konum með eða án fyrri sýkingar eða sjúkdóms vegna HPV 6, 11, 16 eða 18.

Heildar þýðið (einnig þekkt sem Intent To Treat (ITT) hópur) samanstóð af konum án tillits til HPVgrunnlínugildis á fyrsta degi, sem fengu a.m.k. eina bólusetningu og þar sem talning tilfella hófst á fyrsta degi. Þetta þýði endurspeglar almennan fjölda kvenna með tillit til tíðni HPV sýkinga eða sjúkdóma við skráningu í rannsóknina.

Virgni Gardasil gegn samanlagðri tíðni HPV 6-, 11-, 16-, eða 18-tengdum þrálátum sýkingum, kynfæravörtum, vefskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN af öllum gerðum, AIS og leghálskrabbameini var 47,2% (95% CI: 33,5; 58,2).

Virgni Gardasil gegn samanlagðri tíðni af HPV 16- eða 18- tengdum þrálátum sýkingum, kynfæravörtum, vefskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN af öllum gerðum AIS og leghálskrabbameini var 41,6% (95% CI: 24,3; 55,2).

#### Virgni hjá konum (16 til 45 ára) með vísbendingu um fyrri sýkingu með HPV bóluefnisgerð (sermisjávæðar) sem ekki var lengur greinanlegt við upphaf bólusetningar (PCR neikvæðar)

Í post hoc greiningu á einstaklingum (sem fengu minnst eina bólusetningu) með vísbendingu um fyrri sýkingu með bóluefni af HPV gerð (sermisjávæðir) sem ekki var lengur greinanleg (PCR neikvæðir) við upphaf bólusetningar, var virkni Gardasil til að koma í veg fyrir ástand vegna endurkomu sömu gerðar HPV 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 á móti 12 tilfellum) [n = 2.572 úr nokkrum rannsóknnum hjá ungunum konum] gegn HPV 6-, 11-, 16- og 18-tengdum CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 og kynfæravörtum hjá konum 16 til 26 ára. Virkni var 68,2% (95% CI: 17,9; 89,5; 6 á móti 20 tilfellum [n= 832 úr rannsóknnum hjá yngri og eldri konum samanlagt]) gegn HPV 16- og 18-tengdum þrálátum sýkingum hjá konum 16 til 45 ára.

### Virgni hjá körlum á aldrinum 16 til 26 ára

Virgni var metin með tilliti til HPV 6-, 11-, 16- og 18-tengdra kynfæravarta, þekjufrumubreytinga við reður/spöng/umhverfis endaparm á 1/2/3 stigi og þrálátrar sýkingar.

Virgni Gardasil hjá körlum á aldrinum 16 til 26 ára var metin í í einni tvíblindri, slembiraðaðri III. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsóknaráætlun 020) hjá samtals 4.055 körlum sem voru skráðir og bólusettir á þess að áður hafi farið fram skimun að HPV sýkingu. Meðaltími eftirfylgni var 2,9 ár.

Virgni gegn þekjufrumubreytingum í endaparmi (AIN stig 1/2/3) og krabbameini í endaparmi og þrálátri sýkingu í endaparmi var metin í undirhópi 598 karla (GARDASIL = 299; lyfleysa = 299) í rannsóknaráætlun 020 sem sögðust sjálfir hafa kynmök við karla (samkynhneigðir).

Samkynhneigðir karlar eru í meiri hættu á að fá HPV sýkingu í endaparm samanborið við almenning, hreinn ávinningur af bólusetningu sem forvörn gegn krabbameini í endaparmi hjá almenningi er talinn vera afar lítill.

HIV sýking var útilokunarskilyrði (sjá kafla 4.4).

### Virgni hjá körlum sem ekki höfðu áður fengið HPV bóluefnisstofna

Fyrstu greiningar á virgni með tilliti til HPV bóluefnisstofna (HPV 6, 11, 16 og 18) voru gerðar á þátttakendum sem fylgdu rannsóknaráætlun (PPE) (þ.e. fengu allar 3 bólusetningarnar innan árs frá inntöku í rannsóknina, engin mikilvæg frávik frá rannsóknaráætlun og höfðu ekki áður smitast af viðkomandi HPV stofni (stofnum) fyrir fyrsta skammtinn og í 1 mánuð eftir 3. skammtinn (7. mánuð)). Byrjað var að mæla virgni eftir heimsókn í 7. mánuði. Alls höfðu 83% karla (87% gagnkynhneigðra og 61% samkynhneigðra) ekki áður fengið neinn af HPV stofnunum (PCR neikvæðir og mótefnaneikvæðir) við inntöku í rannsóknina.

Þekjufrumubreytingar í endaparmi (AIN) á stigi 2/3 (á miðstigi til háu stigi) voru notaðar sem klínískt auðkenni fyrir krabbamein í endaparmi.

Niðurstöður um virgni fyrir viðkomandi endapunkt í lok rannsóknar (miðgildi eftirfylgnitímabils 2,4 ár) hjá einstaklingum sem fylgdu rannsóknaráætlun eru sýndar í töflu 5. Ekki var sýnt fram á virgni gegn þekjufrumubreytingum við reður/spöng/umhverfis endaparm (PIN) á stigum 1/2/3.

Tafla 5: Greining á virgni Gardasil gegn vefskemmdum á kynfærum hjá körlum á aldrinum 16-26 ára sem fylgdu rannsóknaráætlun (PPE)\*

Endapunktur	Gardasil		Lyfleysa		% Virgni (95%CI)
	N	Fjöldi einstaklinga	N	Fjöldi einstaklinga	
HPV 6/11/16/18-tengdar vefskemmdir á kynfærum					
Vefskemmdir á kynfærum	1. 394	3	1. 404	32	90, 6 (70, 1; 98, 2)
Kynfæravörtur	1. 394	3	1. 404	28	89, 3 (65, 3; 97, 9)
PIN1/2/3	1. 394	0	1. 404	4	100, 0 (-52, 1; 100, 0)

\*Einstaklingarnir í hópnum sem fylgdu rannsóknaráætluninni fengu allar 3 bólusetningarnar innan árs frá inntöku í rannsóknina, voru ekki með nein meiriháttar frávik frá rannsóknaráætlun og höfðu ekki áður komist í snertingu við viðkomandi HPV stofna fyrir fyrsta skammt og fram að 1 mánuði eftir 3 skammt (7 mánuður).

Greining á niðurstöðum í lok rannsóknar á vefskemmdum hjá samkynhneigðum karlmönnum (miðgildi eftirfylgnitímabils var allt að 2,15 ár) voru verndandi áhrif gegn HPV 6, 11, 16, 18 tengdum AIN 2/3, 74,9% (95% CI: 88; 95,4; 3/194 miðað við 13/208) og gegn HPV 16 eða 18 tengdum AIN 2/3, 86,6% (95% CI 0,0, 99,7; 1/194 miðað við 8/208).

Enn sem komið er, er ekki vitað hversu lengi vörn gegn krabbameini í endaparmi varir. Í

langtímaframhaldshluta rannsóknar samkvæmt rannsóknaráætlun 020 var fylgst með 917 karlmönnum sem bólusettir voru með Gardasil á aldrinum 16-26 ára í upphaflegu rannsókninni. Hjá rannsóknarþýði skv. rannsóknaráætlun komu ekki fram nein tilvik af HPV 6/11 tengdum kynfæravörtum, HPV 6/11/16/18 tengdum ytri kynfærasárum eða þekjufrumubreytingum í endaþarmi (AIN) á háu stigi hjá samkynhneigðum karlmönnum af gerð HPV 6/11/16/18 í 11,5 ár (við eftirfylgni með miðgildi 9,5 ár).

#### Virgni hjá körlum með eða án fyrri sýkingar eða sjúkdóms vegna HPV 6, 11, 16 eða 18

Heildarþýðið samanstóð af körlum án tillits til HPV grunnlínugildis á fyrsta degi, sem fengu a.m.k. eina bólusetningu og þar sem talning tilfella hófst á fyrsta degi. Þetta þýði endurspeglar almennan fjölda karla með tilliti til tíðni HPV sýkinga eða sjúkdóma við inntöku í rannsóknina.

Virgni GARDASIL gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum kynfæravörtum var 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Virgni GARDASIL gegn HPV 6-, 11-, 16-, 18-tengdum AIN 2/3 og HPV 16- eða 18 tengdum AIN 2/3, í undirrannsókninni hjá samkynhneigðum var 54,2% (95% CI: 18,0; 75,3; 18/275 á móti 39/276) og 57,5% (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 á móti 19/276 tilfelli) í þessari röð.

#### Vernd gegn samanlagðri tíðni HPV sjúkdóma hjá körlum á aldrinum 16 til 26 ára

Áhrif Gardasil gegn heildaráhættu vegna vefskemmda á kynfærum voru metin eftir fyrsta skammtinn hjá 2.545 einstaklingum sem teknir voru inn í III. stigs rannsókn á virkni (rannsóknaráætlun 020). Á meðal karla sem ekki höfðu fengið 14 algengar gerðir HPV, dró lyfjagjöf með Gardasil úr tilfellum vefskemmda á kynfærum af völdum HPV gerða sem er bólusett fyrir og ekki bólusett fyrir um 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). Hjá heildarþýðinu (FAS) var ávinningur bóluefnisins með tilliti til heildartíðni vefskemmda á kynfærum minni, og minnkaði um 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), þar sem Gardasil hefur ekki áhrif á framgang sýkingar eða sjúkdóms sem er til staðar þegar bólusett er.

#### Áhrif á töku vefjasýna og meðferð

Áhrif Gardasil á tíðni vefjasýnatöku og meðferða vegna vefskemmda á kynfærum án tillits til orsakavaldandi HPV gerða voru metin hjá 2.545 einstaklingum sem voru teknir inn í rannsóknaráætlun 020. Hjá þýðinu sem hafði ekki áður fengið HPV (hafði ekki fengið 14 algengar HPV gerðir) lækkaði Gardasil það hlutfall karla sem fór í vefjasýnatöku um 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) og sem fengu meðferð um 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1) í lok rannsóknarinnar. Hjá heildarþýðinu var samsvarandi lækkun 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) og 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

#### Ónæmingargeta

##### Aðferðir til að mæla ónæmissvörun

Ekki er vitað um lágmarksstyrk mótefna sem veita vörn með tilliti til HPV bóluefna.

Ónæmingargeta Gardasil var metin hjá 20.132 (Gardasil n = 10.723, lyfleysa n = 9.409) stúlkum og konum á aldrinum 9 til 26 ára, 5.417 (Gardasil n = 3.109, lyfleysa n = 2.308) drengjum og körlum á aldrinum 9 til 26 ára og 3.819 konum á aldrinum 24 til 45 ára (Gardasil n = 1.911, lyfleysa n = 1.908).

Stofnasértæk ónæmismæling (competitive-based immunoassay (cLIA)) með stofnasértækum stöðlum var notuð til að ákvarða ónæmingargetu hvers bóluefnastofns fyrir sig. Þetta próf mælir hlutleysandi mótefni gegn einu tengiseti hvers einstakrar gerðar af mannapapillomaveiru fyrir sig.

##### Ónæmissvörun við Gardasil 1 mánuði eftir 3. skammt

Í klínísku rannsóknunum á konum á aldrinum 16 til 26 ára, urðu 99,8%, 99,8%, 99,8% og 99,5% þeirra einstaklinga sem fengu Gardasil sermisjávkvæðir varðandi mótefni gegn HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18, í þessari röð, 1 mánuði eftir 3. skammt. Í klínísku rannsókninni á konum á aldrinum 24

til 45 ára, urðu 98,4%, 98,1%, 98,8% og 97,4% þeirra einstaklinga sem fengu Gardasil sermisjávæðir varðandi mótefni gegn HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18, í þessari röð, 1 mánuði eftir 3. skammt. Í klínísku rannsókninni hjá körlum á aldrinum 16 til 26 ára, urðu 98,9%, 99,2%, 98,8% og 97,4% þeirra einstaklinga sem fengu Gardasil urðu sermisjávæðir varðandi mótefni gegn HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18, í þessari röð, 1 mánuði eftir 3. skammt. Gardasil kallaði fram háa HPV mótefnatíttra (GMT) 1 mánuði eftir 3. skammt í öllum aldurshópum sem prófaðir voru.

Eins og búist var við hjá konum á aldrinum 24 til 45 (rannsóknaráætlun 019) sáust lægri mótefnatíttrar en hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára.

Það magn mótefna gegn HPV sem bóluefnið kallaði fram var töluvert hærra en það sem fram kom hjá einstaklingum í lyfleysuhópnum sem hlotið höfðu góðan bata af HPV sýkingu (sermisjávæðar og PCR neikvæðar) Magn mótefna gegn HPV (GMT) hélst enn fremur við eða yfir viðmiðunarmörkum í sermi hjá bólusettem einstaklingum á langtíma fylgiskeiði eftir III. stigs rannsóknirnar (sjá *Varanleika ónæmissvars með Gardasil* hér að neðan).

### Bilið milli virkni Gardasil hjá konum og stúlkum brúað

Í klínískri rannsókn (rannsóknaráætlun 016) var ónæmingargeta Gardasil borin saman hjá stúlkum á aldrinum 10 til 15 ára við ónæmingargetu hjá konum á aldrinum 16 til 23 ára. Í bólusetningarhópnum urðu 99,1 til 100% mótefnajávæðir hvað varðar mótefni gegn öllum bóluefnisstofnum 1 mánuði eftir 3. skammt.

Tafla 6 ber saman HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18 1 mánuði eftir 3. skammt hjá 15- 19 ára gömlum stúlkum við 16- 26 ára konur.

*Tafla 6: Samanburður á ónæmingargetu 9 til 15 ára gamalla stúlkna og 16 til 26 ára kvenna (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun) byggt á títrum mælt með cLIA*

	9- til 15- ára stúlkur (Rannsóknaráætlun 016 og 018)		16- til 26- ára konur (Rannsóknaráætlun 013 og 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Margfeldismeðaltalstítri sem mMU/ml (mMU= milli-Merck einingar)

Mótefnasvörun gegn HPV eftir 7 mánuði hjá 9-15 ára stúlkum var ekki síðri en mótefnasvörun gegn HPV hjá 16-26 ára konum þar sem virkni hafði verið staðfest í III. stigs rannsókn. Ónæmingargeta tengdist aldri og voru HPV mótefnagildi eftir 7 mánuði marktækt hærri hjá ungum þátttakendum undir 12 ára aldri en þeim sem eldri voru.

Á grundvelli þessarar miklu, staðfestu ónæmingargetu er búist við að virkni Gardasil hjá 9 til 15 ára stúlkum sé sambærileg við það sem gerist hjá ungum konum á aldrinum 16 til 26 ára.

Í langtímaframhaldshluta rannsóknaráætlunar 018 var fylgst með 369 stúlkum sem bólusettar voru með Gardasil á aldrinum 9–15 ára í grunnrannsókninni. Hjá rannsóknarþýði skv. rannsóknaráætlun komu ekki fram nein tilvik HPV-sjúkdóma (HPV-6/11/16/18 tengdar leghálsfrumubreytingar af öllum gerðum og kynfæravörtur) í 10,7 ár (við eftirfylgni með miðgildi 10,0 ár).

## Bilið milli virkni Gardasil hjá drengjum og körlum brúað

Þrjár klínískar rannsóknir (rannsóknaráætlanir 016, 018 og 020) voru notaðar til að bera saman ónæmingargetu Gardasil hjá drengjum 9 til 15 ára og hjá körlum 16 til 26 ára. Í bólusetningarhópnum urðu 97,4 til 99,9% mótefnajákvæðir hvað varðar mótefni gegn öllum bóluefnisstofnunum 1 mánuði eftir 3. skammtinn.

Í töflu 7 eru borin saman margfeldismeðaltöl mótefna gegn HPV 6, 11, 16 og 18 hjá drengjum 9 til 15 ára samanborið við karla 16 til 26 ára.

Tafla 7: Bilið milli ónæmingargetu hjá drengjum 9 til 15 ára og körlum 16 til 26 ára (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun) byggt á títrum mælt með cLIA

	Drengir 9 til 15 ára		Karlar 16 til 26 ára	
	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- Margfeldismeðaltalstítri sem mMU/ml (mMU= milli-Merck einingar)

Mótefnasvörun gegn HPV eftir 7 mánuði hjá 9-15 ára drengjum var ekki síðri en mótefnasvörun gegn HPV hjá 16-26 ára körlum þar sem virkni hafði verið staðfest í III. stigs rannsóknum. Ónæmingargeta tengdist aldri og voru HPV mótefnagildi eftir 7 mánuði marktækt hærri hjá yngri einstaklingum.

Á grundvelli samtengingu þessarar ónæmingargetu er dregin ályktun um virkni Gardasil hjá drengjum 9 til 15 ára.

Í langtímaframhaldshluta rannsóknaráætlunar 018 var fylgst með 326 drengjum sem bólusettir voru með Gardasil á aldrinum 9–15 ára í grunnrannsókninni. Hjá rannsóknarþýði skv. rannsóknaráætlun komu ekki fram nein tilvik HPV-sjúkdóma (HPV- 6/11/16/18 tengd sár á ytri kynfærum) í 10,6 ár (við eftirfylgni með miðgildi 9,9 ár).

### Varanleiki ónæmissvars við Gardasil

Undirhópi einstaklinga sem var skráður í III. stigs rannsóknir var fylgt eftir í langt tímabil til að leggja mat á öryggi, ónæmingargetu og virkni. Heildar IgG Luminex ónæmispróf (IgG LIA) var notað til að meta varanleika ónæmissvars auk cLIA.

Í öllum hópnum (konur 9–45 ára, karlar 9–26 ára) sáust hágildi margfeldismeðaltalstíttra mótefna (GMT) gegn HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18 mæld með cLIA á 7. mánuði. Eftir það lækkuðu GMT á mánuðum 24 til 48 og urðu síðan yfirleitt stöðugir. Komið hefur fram að ónæmi eftir 3 skammta bólusetningu varir í allt að 14 ár eftir bólusetningu.

Stúlkum og drengjum sem voru bólusett með Gardasil við 9–15 ára aldur skv. rannsóknaráætlun 018 í grunnrannsókninni var fylgt eftir í framhaldsrannsókn. Breytilegt eftir HPV stofnum voru 60–96% þátttakenda sermisjákvæðir mælt með cLIA og og 78–98% þátttakenda voru sermisjákvæðir í IgG LIA mælingu, 10 árum eftir bólusetningu (sjá töflu 8).

Tafla 8: Langtímaniðurstöður um ónæmingargetu (hjá þýði sem fylgdi rannsóknaráætlun) byggðar á hlutfalli sermisjákvæðra þátttakenda samkvæmt mælingu með cLIA og IgG LIA (rannsóknaráætlun 018) eftir 10 ár hjá 9–15 ára stúlkum og drengjum.

	cLIA		IgG LIA	
	n	% sermisjákvæðra þátttakenda	n	% sermisjákvæðra þátttakenda
HPV 6	409	89%	430	93%
HPV 11	409	89%	430	90%
HPV 16	403	96%	426	98%
HPV 18	408	60%	429	78%

Konum sem voru bólusettar með Gardasil á aldrinum 16–23 ára skv. rannsóknaráætlun 015 í grunnrannsókninni var fylgt eftir í framhaldsrannsókn.

Fjórtán árum eftir bólusetningu voru 91% þeirra sermisjákvæðar hvað varðar HPV 6 mótefni, 91% hvað varðar HPV 11 mótefni, 98% hvað varðar HPV 16-mótefni og 52% hvað varðar HPV 18-mótefni mælt með cLIA. Einnig voru 98% þeirra sermisjákvæðar hvað varðar HPV 6-mótefni, 98% hvað varðar HPV 11 mótefni, 100% hvað varðar HPV 16 mótefni og og 94% hvað varðar HPV 18 mótefni mælt með IgG LIA.

Konum sem voru bólusettar með Gardasil á aldrinum 24–45 ára skv. rannsóknaráætlun 019 í grunnrannsókninni var fylgt eftir í framhaldsrannsókn. Tíu árum eftir bólusetningu voru 79% þeirra sermisjákvæðar hvað varðar HPV 6-mótefni, 85% hvað varðar HPV 11-mótefni, 94% hvað varðar HPV 16 mótefni og 36% hvað varðar HPV 18 mótefni mælt með cLIA. Einnig voru 86%, sermisjákvæðar hvað varðar HPV 6 mótefni, 79% hvað varðar, HPV 11 mótefni, 100% hvað varðar HPV 16 mótefni og 83% hvað varðar HPV 18 mótefni mælt með IgG LIA.

Körlum sem voru bólusettir með Gardasil á aldrinum 16–26 ára skv. rannsóknaráætlun 020 í grunnrannsókninni var fylgt eftir í framhaldsrannsókn. Tíu árum eftir bólusetningu voru 79% þeirra sermisjákvæðir hvað varðar HPV 6-mótefni, 80% hvað varðar HPV 11 mótefni, 95% hvað varðar HPV 16-mótefni og 40% sermisjákvæðir hvað varðar HPV 18 mótefni mælt með cLIA. Einnig voru 92% sermisjákvæðir hvað varðar HPV 6 mótefni, 92% hvað varðar HPV 11 mótefni, 100% hvað varðar HPV 16 mótefni og 92% voru sermisjákvæðir hvað varðar HPV 18 mótefni mælt með IgG LIA.

Í þessum rannsóknum höfðu einstaklingar sem voru sermisneikvæðir hvað varðar HPV 6-mótefni, HPV 11-mótefni, HPV 16-mótefni og HPV 18 mótefni mælt með cLIA samt sem áður vörn gegn klínískum sjúkdómum, eftir að þeim hafði verið fylgt eftir í 14 ár hjá 16–23 ára gömlum konum, 10 ár hjá 24–45 ára gömlum konum og 10 ár hjá 16–26 ára gömlum körlum.

#### Vísbending um ónæmisminnissvörun

Vísbending um ónæmisminnissvörun kom fram hjá bólusettum konum sem voru sermisjákvæðar gagnvart viðkomandi gerð(um) mannapapillomaveiru fyrir bólusetningu. Auk þess sýndu bólusettar konur sem fengu ögrunarskammt af Gardasil 5 árum eftir upphaf bólusetningar fram á snögga og sterka ónæmisminnissvörun sem fór fram úr HPV-mótefnatítrum sem fram komu einum mánuði eftir 3. skammt.

#### HIV sýktir einstaklingar

Í vísindarannsókn sem framkvæmd var á 126 HIV sýktum einstaklingum á aldrinum 7–12 ára (þar af fengu 96 þeirra Gardasil) var öryggi og ónæmingargeta Gardasil skráð. Myndun mótefna gegn öllum fjórum mótefnavökunum kom fram hjá meira en 96 prósent þátttakenda, GMT var aðeins lægri en hjá einstaklingum í öðrum rannsóknum sem voru á sama aldri og ekki voru smitaðir af HIV. Klínískt gildi lægri svörunar er ekki þekkt. Öryggisnið var svipað og hjá einstaklingum í öðrum rannsóknum sem ekki voru smitaðir af HIV. Bólusetningin hafði ekki áhrif á CD4% eða HIV RNA í

plasma.

### Ónæmissvörun við Gardasil í tveggja skammta bólusetningaráætlun hjá einstaklingum á aldrinum 9-13 ára

Í klínískri rannsókn kom fram að stúlkur sem fengu tvo skammta af HPV bóluefni með 6 mánaða millibili, höfðu ekki síðri mótefnasvörun gegn öllum fjórum HPV gerðum, einum mánuði eftir seinni skammtinn en ungar konur sem fengu þrjá skammta af bóluefninu á innan við 6 mánuðum.

Á 7. mánuði var ónæmissvörun hjá stúlkum í rannsóknarhópnum á aldrinum 9-13 ára (n = 241) sem fengu tvo skammta af Gardasil (við 0, 6 mánuði) ekki síðri og tölulega hærrí en ónæmissvörun hjá ungum konum á aldrinum 16-26 ára (n = 246) sem fengu þrjá skammta af Gardasil (við 0, 2, 6 mánuði).

Við 36 mánaða eftirfylgni var GMT hjá stúlkum (2 skammtar, n = 86) ekki síðra en GMT hjá konum (3 skammtar, n = 86) fyrir allar fjórar HPV gerðirnar.

Í sömu rannsókn var ónæmissvörun hjá stúlkum á aldrinum 9-13 ára eftir tveggja skammta bólusetningaráætlun, lægri að tölugildi en eftir þriggja skammta áætlun (n = 248 í 7. mánuði, n = 82 í 36. mánuði). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

Post hoc greiningar voru gerðar eftir 120 mánaða eftirfylgni hjá stúlkum (2 skammtar, n = 35; 3 skammtar n = 38) og konum (3 skammtar, n = 30). Hlutfall GMT (stúlkur sem fengu 2 skammta / konur sem fengu 3 skammta) var á bilinu frá 0,99 til 2,02 fyrir allar 4 gerðir HPV. Hlutfall GMT (stúlkur sem fengu 2 skammta / stúlkur sem fengu 3 skammta) var á bilinu frá 0,72 til 1,21 fyrir allar 4 gerðir HPV. Lægri mörk 95% CI fyrir allt hlutfall GMT viðhélst > 0,5 framyfir mánuð 120 (nema fyrir HPV 18 hjá stúlkum sem fengu 2 skammta / stúlkum sem fengu 3 skammta).

Hlutfall sermisjávæðni var > 95 % fyrir HPV 6, 11 og 16 og hlutfall sermisjávæðni fyrir HPV 18 var > 80% hjá stúlkum sem fengu 2 skammta, > 90% hjá stúlkum sem fengu 3 skammta og > 60% hjá konum sem fengu 3 skammta, mælt með cLIA.

### Forvörn gegn endurteknu totuæxlageri í öndunarfærum sem kemur fram á barnsaldri með bólusetningu stúlkna og kvenna sem geta orðið þungaðar

Endurtekið totuæxlagar í öndunarfærum sem kemur fram á barnsaldri er af völdum sýkingar í efri öndunarvegi, aðallega af HPV af gerð 6 og 11, sem smitast milli kynslóða (frá móður til barns) í fæðingu. Áhorfsrannsóknir í Bandaríkjunum og Ástralíu hafa sýnt fram á að með tilkomu Gardasil frá árinu 2006 hefur orðið fækkun á tilfellum endurtekna totuæxlagers í öndunarfærum sem kemur fram á barnsaldri hjá almenningi.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Á ekki við.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturverkunum eftir staka eða endurtekna skammta og staðbundin þolpróf benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Gardasil kallaði fram ákveðna mótefnasvörun gegn HPV af gerð 6, 11, 16 og 18 í þunguðum rottum eftir eina eða fleiri gjafir í vöðva. Mótefni gegn öllum fjórum HPV gerðum bóluefnisins bárust til afkvæmis á meðgöngu og hugsanlega við mjólkurgjöf. Ekki komu fram nein meðferðartengd áhrif á þroskamarki, hegðun, æxlunargetu eða frjósemi afkvæmis

Gardasil sem var gefið karlkyns rottum í skammtastærðum fyrir menn (120 míkrogró prótein alls) hafði engin áhrif á æxlunargetu þar með talið frjósemi, fjölda sæðisfrumna, hreyfanleika sæðisfrumna og

ekki komu fram neinar vefjafræðilegar breytingar á eistu eða áhrif á þyngd eistna sem talið var að tengdust bóluefninu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Histidín  
Pólýsorbit 80  
Borax  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Gardasil stungulyf, dreifa:

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Gardasil skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli.

Gögn úr stöðugleikarannsóknum sýna að bóluefnisþættirnir haldast stöðugir í 96 klukkustundir þegar það er geymt við hitastig á bilinu 8°C til 40°C. Í lok þess tímabils skal nota Gardasil eða farga því. Þessar upplýsingar eru einungis ætlaðar til leiðbeininga fyrir heilbrigðisstarfsfólk ef um tímabundnar breytingar á hitastigi er að ræða.

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa. Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Gardasil skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli.

Gögn úr stöðugleikarannsóknum sýna að bóluefnisþættirnir haldast stöðugir í 96 klukkustundir þegar það er geymt við hitastig á bilinu 8°C til 40°C. Í lok þess tímabils skal nota Gardasil eða farga því. Þessar upplýsingar eru einungis ætlaðar til leiðbeininga fyrir heilbrigðisstarfsfólk ef um tímabundnar breytingar á hitastigi er að ræða.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Gardasil stungulyf, dreifa:

0,5 ml dreifa í hettuglasi (gler) með tappa (klóróbútýl) og plastloki sem hægt er að fletta af (smelluinnsigli úr áli) í pakkningastærð með 1, 10 eða 20 einingum.

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

0,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (gler) með bullutappa (silíkon-FluroTec-húðaður brómóbútýl-elastómer eða óhúðaður klóróbútýl-elastómer) og hettulok (brómóbútýl) án nálar eða með einni eða tveimur nálum – pakkningastærð 1, 10 eða 20 einingar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Gardasil stungulyf, dreifa:

- Gardasil getur litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli áður en það er hrist.
- Hristið vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna með tilliti til agna og upplitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist upplitað.
- Dragið 0,5 ml skammt af bóluefninu úr stakskammta hettuglasinu með sæfðri nál og sprautu.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt ofarlega framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

Farga skal öllum bóluefnisleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

- Gardasil getur litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli áður en það er hrist.
- Hristið áfylltu sprautuna vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna sjónrænt með tilliti til agna og upplitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist upplitað.
- Tvær nálar af mismunandi lengd fylgja með pakkanum, veljið viðeigandi nál til að tryggja sé að sprautað sé í vöðva (i.m.) með hliðsjón af stærð og þyngd sjúklings.
- Skrúfið nálina í sprautuhólkinn réttisælis þar til nálina er tryggilega föst á sprautunni. Sprautið heildarskammtinum í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt ofarlega framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Gardasil stungulyf, dreifa:

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

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2006  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. júlí 2011

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

• **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
ORÐSENDING Á YTRI ÖSKJU**

**Gardasil stungulyf, dreifa – hettuglas með stökum skammti, pakkning með 1, 10 eða 20 einingum**

**1. HEITI LYFS**

Gardasil stungulyf, dreifa

Bóluefni gegn mannapíllomaveiru [af gerð 6, 11, 16, 18] (raðbrigði, aðsogað)

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Mannapíllomaveira af gerð 6 L1 prótein 20 µg

Mannapíllomaveira af gerð 11 L1 prótein 40 µg

Mannapíllomaveira af gerð 16 L1 prótein 40 µg

Mannapíllomaveira af gerð 18 L1 prótein 20 µg

aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat (0,225 mg Al)

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, borax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, dreifa.

1 skammtur í hettuglasi, 0,5 ml.

10 stakir skammtar í hettuglasi, 0,5 ml hver.

20 stakir skammtar í hettuglasi, 0,5 ml hver.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva (i.m.).

Hristist vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/357/001 – pakkning með 1 einingu  
EU/1/06/357/002 – pakkning með 10 einingum  
EU/1/06/357/018 – pakkning með 20 einingum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA  
ÁLETRUN HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Gardasil stungulyf, dreifa  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur, 0,5 ml.

**6. ANNAÐ**

MSD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
ÁLETRUN YTRI ÖSKJU  
Gardasil stungulyf, dreifa – áfyllt sprauta án nálar, þakning með 1, 10 eða 20 einingum**

**1. HEITI LYFS**

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu  
Bóluefni gegn mannapíllomaveiru [af gerð 6, 11, 16, 18] (raðbrigði, aðsogað)

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Mannapíllomaveira af gerð 6 L1 prótein	20 µg
Mannapíllomaveira af gerð 11 L1 prótein	40 µg
Mannapíllomaveira af gerð 16 L1 prótein	40 µg
Mannapíllomaveira af gerð 18 L1 prótein	20 µg

aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat (0,225 mg Al).

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, borax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.  
1 skammtur, 0,5 ml áfyllt sprauta án nálar.  
10 stakir skammtar, 0,5 ml áfylltar sprautur án nála.  
20 stakir skammtar, 0,5 ml áfylltar sprautur án nála.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva (i.m.).  
Hristist vel fyrir notkun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/06/357/003 – pakkning með 1 einingu  
EU/1/06/357/004 – pakkning með 10 einingum  
EU/1/06/357/019 – pakkning með 20 einingum

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
ÁLETRUN YTRI ÖSKJU**

**Gardasil stungulyf, dreifa – áfyllt sprautu með einni lausri nál, pakkning með 1, 10 eða 20 einingum**

**1. HEITI LYFS**

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu  
Bóluefni gegn mannapiillomaveiru [af gerð 6, 11, 16, 18] (raðbrigði, aðsogað)

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Mannapiillomaveira af gerð 6 L1 prótein	20 µg
Mannapiillomaveira af gerð 11 L1 prótein	40 µg
Mannapiillomaveira af gerð 16 L1 prótein	40 µg
Mannapiillomaveira af gerð 18 L1 prótein	20 µg

aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat (0,225 mg Al).

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, borax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

1 skammtur, 0,5 ml áfyllt sprautu með einni lausri nál.

10 stakir skammtar, 0,5 ml áfylltar sprautur, hver með einni lausri nál.

20 stakir skammtar, 0,5 ml áfylltar sprautur, hver með einni lausri nál.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva (i.m.).

Hristist vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/357/005 – pakkning með 1 einingu  
EU/1/06/357/006 – pakkning með 10 einingum  
EU/1/06/357/020 – pakkning með 20 einingum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
ÁLETRUN YTRI ÖSKJU**

**Gardasil stungulyf, dreifa – áfyllt sprautu með tveimur lausum nálum, þakning með 1, 10 eða 20 einingum**

**1. HEITI LYFS**

Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu  
Bóluefni gegn mannapiillomaveiru [af gerð 6, 11, 16, 18] (raðbrigði, aðsogað)

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Mannapiillomaveira af gerð 6 L1 prótein	20 µg
Mannapiillomaveira af gerð 11 L1 prótein	40 µg
Mannapiillomaveira af gerð 16 L1 prótein	40 µg
Mannapiillomaveira af gerð 18 L1 prótein	20 µg

aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat (0,225 mg Al).

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, borax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

1 skammtur, 0,5 ml áfyllt sprautu með tveimur lausum nálum.

10 stakir skammtar, 0,5 ml áfylltar sprautur, hver með tveimur lausum nálum.

20 stakir skammtar, 0,5 ml áfylltar sprautur, hver með tveimur lausum nálum.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva (i.m.).

Hristist vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/357/007 – pakkning með 1 einingu  
EU/1/06/357/008 – pakkning með 10 einingum  
EU/1/06/357/021 – pakkning með 20 einingum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**  
**Áletrun áfylltrar sprautu**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Gardasil stungulyf, dreifa  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur, 0,5 ml.

**6. ANNAÐ**

MSD

**B. FYLGISEÐILL**  
**(Hettuglös)**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Gardasil stungulyf, dreifa

Bóluefni gegn mannapapillomaveiru (HPV) [af gerðum 6, 11, 16, 18] (raðbrigða, aðsogað)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið þitt er bólusett. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Gardasil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gardasil
3. Hvernig nota á Gardasil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gardasil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Gardasil og við hverju það er notað**

Gardasil er bóluefni. Bólusetning með Gardasil er ætluð til varnar gegn sjúkdómum af völdum mannapapillomaveiru (HPV) af gerðum 6, 11, 16 og 18.

Þessir sjúkdómar eru frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins í kynfærum kvenna (leghálsi, sköpum og leggöngum), frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins í endaparmi og kynfæravörtur hjá körlum og konum, krabbamein í leghálsi og krabbamein í endaparmi. HPV af gerðum 16 og 18 er ábyrg fyrir u.þ.b. 70% af leghálskrabbameinum, 75-80% krabbameina í endaparmi, 70% af HPV-tengdum forstíggum krabbameins í vefskemmdum á sköpum og leggöngum og 80% af HPV-tengdum forstíggum krabbameins í vefskemmdum á endaparmi. HPV af gerðum 6 og 11 er ábyrg fyrir u.þ.b. 90% af kynfæravörtum.

Gardasil er ætlað að fyrirbyggja þessa sjúkdóma. Bóluefnið er ekki notað til meðferðar á HPV tengdum sjúkdómum. Gardasil hefur engin áhrif hjá einstaklingum sem þegar eru með þráláta sýkingu eða sjúkdóm er tengist einhverri HPV gerð í bóluefninu. Hins vegar getur Gardasil veitt einstaklingum sem eru þegar sýktir af einni eða fleiri gerð HPV í bóluefninu vörn gegn sjúkdómum er tengjast öðrum HPV gerðum í bóluefninu.

Gardasil getur ekki valdið þeim sjúkdómum sem það veitir vörn gegn.

Gardasil myndar sértæk mótefni sem í klínískum rannsóknum hefur reynst hamla HPV 6-, 11-, 16- og 18-tengdum sjúkdómum í 16-45 ára konum og körlum á aldrinum 16-26 ára. Bóluefnið myndar líka sértæk mótefni í 9-15 ára gömlum börnum og unglíngum.

Gardasil skal notað samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum.

### **2. Áður en byrjað er að nota Gardasil**

**Ekki má nota Gardasil ef:**

- þú eða barnið þitt er með ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni Gardasil (kemur fram undir „önnur innihaldsefni“ – sjá kafla 6).
- þú eða barnið þitt hafið fengið ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið skammt af Gardasil.
- þú eða barnið þitt er með sjúkdóm sem fylgir hiti. Vægur hiti eða sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. kvef) er í sjálfu sér ekki ástæða til að fresta bólusetningu.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Gardasil er notað ef þú eða barnið þitt

- hefur blæðingarsjúkdóm (sjúkdómur sem veldur því að þér blæðir meira en eðlilegt þykir), t.d. dreyrasýki
- hefur veikt ónæmiskerfi, til dæmis af völdum erfðagalla, HIV sýkingar eða lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Yfirlíð, stundum ásamt falli, getur komið fyrir (oftast hjá unglingum) í kjölfar inndælingar með nál. Því skaltu segja lækni eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef líðið hefur yfir þig við fyrri inndælingu.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Gardasil veiti 100% vörn hjá þeim sem fá bóluefnið.

Gardasil veitir ekki vernd gegn öllum gerðum HPV. Því skal nota áfram allar viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

Gardasil veitir ekki vernd gegn öðrum sjúkdómum sem ekki orsakast af HPV.

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þú ættir að fylgja ráðum læknisins hvað varðar leghálsstrok/Pap-strok og forvarnar- og varnaraðgerðir.

*Hvað fleira er nauðsynlegt fyrir þig eða barnið þitt að vita um Gardasil*

Lengri eftirfylgnirannsóknir voru framkvæmdar til að ákvarða hve lengi verndin varir. Ekki hefur verið sýnt fram á að þörf sé á örvunarskammti.

**Notkun annarra lyfja eða bóluefna samhliða Gardasil**

Gardasil má gefa samhliða bóluefni gegn lifrabólgu B eða samhliða endurbólusetningu með samsettu bóluefni sem inniheldur barnaveiki (d) og stífkrampa (T) ásamt kíghósta [ekki frumutengt] (ap) og/eða mænusótt [óvirkujuð] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV bóluefnum) á annan stungustað (annan líkamshluta, t.d. hinn handlegginn eða fótlegginn) í sömu lækni skoðun.

Ekki er víst að Gardasil hafi tilætluð áhrif ef:

- Það er notað ásamt ónæmisbælandi lyfjum.

Í klínískum rannsóknum drógu getnaðarvarnir til inntöku eða aðrar getnaðarvarnir (t.d. pillan) ekki úr vörn Gardasil.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú eða barnið þitt tekur eða hefur nýverið tekið önnur lyf, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

**Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Gardasil má gefa konum sem hafa barn á brjósti eða hafa áform um brjóstgjöf.

**Akstur og notkun véla**

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **Gardasil inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Gardasil**

Gardasil er gefið sem stungulyf af læknum. Gardasil er ætlað unglíngum og fullorðnum 9 ára og eldri.

#### **Ef þú ert á aldrinum 9 ára til og með 13 ára**

Gardasil má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrri sprauta: valin dagsetning
- Seinni sprauta: 6 mánuðum eftir fyrri sprautu

Ef seinni skammturinn af bóluefninu er gefinn innan 6 mánuða frá fyrsta skammti, á alltaf að gefa þriðja skammt.

Gardasil má einnig gefa samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu

Gefa ætti annan skammtinn minnst einum mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn minnst 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

#### **Ef þú ert 14 ára eða eldri**

Gardasil skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu

Gefa ætti annan skammtinn minnst einum mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn minnst 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

Mælt er með því að einstaklingar sem fá fyrsta skammt af Gardasil ljúki bólusetningaráætluninni með Gardasil.

Gardasil er gefið með stungu gegnum húð inn í vöðva (helst vöðva í upphandlegg eða læri).

Ekki skal blanda bóluefninu saman við önnur bóluefni eða lausnir í sömu sprautu.

### **Ef gleymist að nota einn skammt af Gardasil**

Ef þú missir af áætlaðri sprautu mun lækurinn ákveða hvenær á að gefa skammtinn sem gleymdist. Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðings hvað varðar endurkomur til að fá þá skammta sem eftir eru. Ef þú gleymir að mæta eða kemst ekki til læknisins á tilsettum tíma skaltu leita ráða hjá læknum. Þegar Gardasil er gefið sem fyrsti skammtur skal ljúka bólusetningaráætluninni með Gardasil en ekki með öðru HPV bóluefni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll bóluefni og lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Gardasil:

**Mjög algengar** (geta komið fram hjá fleiri en 1 af 10 sjúklingum) aukaverkanir sem fram komu á stungustað, svo sem: sársauki, bjúgur og roði. Einnig varð vart við höfuðverk.

**Algengar** (geta komið fram hjá fleiri en 1 af 100 sjúklingum) aukaverkanir sem fram komu á stungustað, svo sem: mar, kláði, verkir í útlimum. Einnig hefur verið tilkynnt um hita og ógleði.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fram hjá færri en 1 af 1.000 sjúklingum), ofsakláði.

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fram hjá færri en 1 af 10.000 sjúklingum) tilkynnt hefur verið um öndunarörðugleika (berkjukrampa).

Þegar Gardasil var gefið í sömu lækni skoðun og endurbólusetning af samsettu bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [ekki frumutengt] og mænusótt [óvirkjuð], var tilkynnt um meiri höfuðverk og bólgur á stungustað.

*Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eftir að lyfið kom á markað eru:*

Tilkynnt hefur verið um yfirlíð, stundum fylgir skjálfti eða stífni. Þó svo sjaldgæft sé að sjúklingur falli í yfirlíð þarf að fylgjast með sjúklingum í 15 mínútur eftir að þeir eru bólusettir með mannapíllomaveiru (HPV).

Ofnæmisviðbrögð m.a. andþrengsli, öngljóð (berkjukrampi), ofsakláði og útbrot hafa verið tilkynnt. Sum þessara viðbragða hafa reynst alvarleg.

Eins og á við um önnur bólefni eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við almenna notkun m.a.: bólgur kirtlar (í hálsi, handarkrika eða nára), vöðvaslappleiki, óeðlileg skynjun, náladofi í handleggjum, fótum og efri hluta líkamans eða ringlun (Guillain-Barré heilkenni, bráð, dreifð heila- og mænubólga), svimi, uppköst, liðverkir, vöðvaverkir, óeðlileg þreyta eða þróttleysi, kuldahrollur, almenn vanlíðan, minna þarf til að valda blæðingu eða marblettum og húðsýking á stungustað.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Gardasil**

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og ytri öskju (á eftir EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Gardasil inniheldur**

Virku innihaldsefnin eru: Hreinsað, smitlaust prótein fyrir hverja mannapíllomaveirugerð (6, 11, 16

og 18).

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b.:

Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 6 L1 prótein<sup>2,3</sup> 20 míkrogrömm  
Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 11 L1 prótein<sup>2,3</sup> 40 míkrogrömm  
Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 16 L1 prótein<sup>2,3</sup> 40 míkrogrömm  
Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 18 L1 prótein<sup>2,3</sup> 20 míkrogrömm.

<sup>1</sup> Mannapapillomaveira = HPV.

<sup>2</sup> L1 prótein í formi veirulíkra agna framleiddra í gerfrumum (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stofn 1895)) með raðbrigða DNA-erfðatækni.

<sup>3</sup> aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat hjálparefni (0,225 milligrömm Al).

Bóluefnið inniheldur myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat sem hjálparefni. Ákveðin bóluefni innihalda hjálparefni til að hraða, bæta og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins.

Önnur innihaldsefni bóluefnisdreifunnar eru:

Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, borax og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Gardasil og pakkningastærðir

1 skammtur Gardasil stungulyfs, dreifu inniheldur 0,5 ml.

Áður en Gardasil er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli. Eftir að hafa verið hrist vandlega kemur Gardasil fram sem hvítur, ógagnsær vökvi.

Gardasil fæst í pakkningum með 1, 10 eða 20 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.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 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371.67364.224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

---

**Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki:**

Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Ekki er nauðsynlegt að þynna það eða blanda. Nota skal allan ráðlagða skammtinn. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við reglur á hverjum stað.

Hristið vel fyrir notkun. Nauðsynlegt er að hrista bóluefnið vandlega rétt fyrir lyfjagjöf til að viðhalda dreifingu þess.

Lyf sem ætluð eru til notkunar í stungulyfsformi skal athuga vel með tilliti til agna eða litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Farga skal efninu ef agnir eru til staðar eða ef það virðist upplitað.

**B. FYLGISEÐILL  
(ÁFYLLTAR SPRAUTUR)**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Gardasil stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn mannapapillomaveiru (HPV) [af gerðum 6, 11, 16, 18] (raðbrigða, aðsogað)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið þitt er bólusett. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gardasil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gardasil
3. Hvernig nota á Gardasil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gardasil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Gardasil og við hverju það er notað

Gardasil er bóluefni. Bólusetning með Gardasil er ætluð til varnar gegn sjúkdómum af völdum mannapapillomaveiru (HPV) af gerðum 6, 11, 16 og 18.

Þessir sjúkdómar eru frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins í kynfærum kvenna (legghálsi, sköpum og leggöngum), frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins í endaparmi og kynfæravörtur hjá körlum og konum, krabbamein í legghálsi og krabbamein í endaparmi. HPV af gerðum 16 og 18 er ábyrg fyrir u.þ.b. 70% af legghálskrabbameinum, 75-80% krabbameina í endaparmi, 70% af HPV-tengdum forstígum krabbameins í vefskemmdum á sköpum og leggöngum og 80% af HPV-tengdum forstígum krabbameins í vefskemmdum á endaparmi. HPV af gerðum 6 og 11 er ábyrg fyrir u.þ.b. 90% af kynfæravörtum.

Gardasil er ætlað að fyrirbyggja þessa sjúkdóma. Bóluefnið er ekki notað til meðferðar á HPV tengdum sjúkdómum. Gardasil hefur engin áhrif hjá einstaklingum sem þegar eru með þráláta sýkingu eða sjúkdóm er tengist einhverri HPV gerð í bóluefninu. Hins vegar getur Gardasil veitt einstaklingum sem eru þegar sýktar af einni eða fleiri gerð HPV í bóluefninu vörn gegn sjúkdómum er tengjast öðrum HPV gerðum í bóluefninu.

Gardasil getur ekki valdið þeim sjúkdómum sem það veitir vörn gegn.

Gardasil myndar sértæk mótefni sem í klínískum rannsóknum hefur reynst hamla HPV 6-, 11-, 16- og 18-tengdum sjúkdómum í 16-45 ára konum og körlum á aldrinum 16-26 ára. Bóluefnið myndar líka sértæk mótefni í 9-15 ára gömlum börnum og unglingum.

Gardasil skal notað samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Gardasil

**Ekki má nota Gardasil**

- ef þú eða barnið þitt er með ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni Gardasil (kemur fram undir „önnur innihaldsefni“ – sjá kafla 6).
- ef þú eða barnið þitt hafið fengið ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið skammt af Gardasil.
- ef þú eða barnið þitt er með sjúkdóm sem fylgir hiti. Vægur hiti eða sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. kvæf) er í sjálfu sér ekki ástæða til að fresta bólusetningu.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Gardasil er notað, ef þú eða barnið þitt

- hefur blæðingarsjúkdóm (sjúkdómur sem veldur því að þér blæðir meira en eðlilegt þykir), t.d. dreyrasyki.
- hefur veikt ónæmiskerfi, til dæmis af völdum erfðagalla, HIV sýkingar eða lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.

Yfirlið, stundum ásamt falli, getur komið fyrir (oftast hjá unglíngum) í kjölfar inndælingar með nál. Því skaltu segja lækni eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef liðið hefur yfir þig við fyrri inndælingu.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Gardasil veiti 100% vörn hjá þeim sem fá bóluefnið.

Gardasil veitir ekki vernd gegn öllum gerðum HPV. Því skal nota áfram allar viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

Gardasil veitir ekki vernd gegn öðrum sjúkdómum sem ekki orsakast af HPV.

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þú ættir að fylgja ráðum læknisins hvað varðar leghálsstrok/Pap-strok og forvarnar- og varnaraðgerðir.

*Hvað fleira er nauðsynlegt fyrir þig eða barnið þitt að vita um Gardasil?*

Lengri eftirfylgnirannsóknir voru framkvæmdar til að ákvarða hve lengi verndin varir. Ekki hefur verið sýnt fram á að þörf sé á örvunarskammti.

### **Notkun annarra lyfja eða bóluefna samhliða Gardasil**

Gardasil má gefa samhliða bóluefni gegn lifrabólgu B eða samhliða endurbólusetningu með samsettu bóluefni sem inniheldur barnaveiki (d) og stífkrampa (T) ásamt kíghósta [ekki frumutengt] (ap) og/eða mænusótt [óvirkujuð] (IPV)(dTap, dT-IPV, dTap-IPV bóluefnum) á annan stungustað (annan líkamshluta, t.d. hinn handlegginn eða fótlegginn) í sömu lækni skoðun.

Ekki er víst að Gardasil hafi tilætluð áhrif ef:

- Það er notað ásamt ónæmisbælandi lyfjum.

Í klínískum rannsóknum drógu getnaðarvarnir til inntöku eða aðrar getnaðarvarnir (t.d. pillan) ekki úr vörn Gardasil.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú eða barnið þitt tekur eða hefur nýverið tekið önnur lyf, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Gardasil má gefa konum sem hafa barn á brjósti eða hafa áform um brjóstgjöf.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **Gardasil inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Gardasil**

Gardasil er gefið sem stungulyf af læknum. Gardasil er ætlað unglíngum og fullorðnum 9 ára og eldri.

#### **Ef þú ert á aldrinum 9 ára til og með 13 ára**

Gardasil má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrri sprauta: valin dagsetning
- Seinni sprauta: 6 mánuðum eftir fyrri sprautu

Ef seinni skammturinn af bóluefninu er gefinn innan 6 mánuða frá fyrsta skammti, á alltaf að gefa þriðja skammt.

Gardasil má einnig gefa samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu

Gefa ætti annan skammtinn minnst einum mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn minnst 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

#### **Ef þú ert 14 ára eða eldri**

Gardasil skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu

Gefa ætti annan skammtinn minnst einum mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn minnst 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

Mælt er með því að einstaklingar sem fá fyrsta skammt af Gardasil ljúki bólusetningaráætluninni með Gardasil.

Gardasil er gefið með stungu gegnum húð inn í vöðva (helst vöðva í upphandlegg eða læri).

Ekki skal blanda bóluefninu saman við önnur bóluefni eða lausnir í sömu sprautu.

#### **Ef gleymist að taka einn skammt af Gardasil**

Ef þú missir af áætlaðri sprautu mun lækurinn ákveða hvenær á að gefa skammtinn sem gleymdist. Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðings hvað varðar endurkomur til að fá þá skammta sem eftir eru. Ef þú gleymir að mæta eða kemst ekki til læknisins á tilsettum tíma skaltu leita ráða hjá læknum. Þegar Gardasil er gefið sem fyrsti skammtur, skal ljúka bólusetningaráætluninni með Gardasil en ekki með öðru HPV bóluefni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll bóluefni getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Gardasil:

**Mjög algengar** (geta komið fram hjá fleiri en 1 af 10 sjúklingum) aukaverkanir sem fram komu á stungustað, svo sem: sársauki, bjúgur og roði. Einnig varð vart við höfuðverk.

**Algengar** (geta komið fram hjá fleiri en 1 af 100 sjúklingum) aukaverkanir sem fram komu á stungustað, svo sem: mar, kláði, verkir í útlimum. Einnig hefur verið tilkynnt um hita og ógleði.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fram hjá færri en 1 af 1.000 sjúklingum), ofsakláði.

**Koma örsjaldan fyrir** (hjá færri en 1 af 10.000 sjúklingum) tilkynnt hefur verið um öndunarörðugleika (berkjukrampa).

Þegar Gardasil var gefið í sömu lækni skoðun og endurbólusetning af samsettu bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [ekki frumutengt] og mænúsótt [óvirkjuð], var tilkynnt um meiri höfuðverk og bólgur á stungustað.

*Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eftir að lyfið kom á markað eru:*

Tilkynnt hefur verið um yfirlíð, stundum fylgir skjálfti eða stífni. Þó svo sjaldgæft sé að sjúklingur falli í yfirlíð þarf að fylgjast með sjúklingum í 15 mínútur eftir að þeir eru bólusettir með mannapíllomaveiru (HPV).

Ofnæmisviðbrögð m.a. andþrengsli, öngljóð (berkjukrampi), ofsakláði og útbrot hafa verið tilkynnt. Sum þessara viðbragða hafa reynst alvarleg.

Eins og á við um önnur bólefni eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við almenna notkun m.a.: bólgur kirtlar (í hálsi, handarkrika eða nára), vöðvaslappleiki, óeðlileg skynjun, náladofi í handleggjum, fótum og efri hluta líkamans eða ringlun (Guillain-Barré heilkenni, bráð, dreifð heila- og mænubólga), svimi, uppköst, liðverkir, vöðvaverkir, óeðlileg þreyta eða þróttleysi, kuldahrollur, almenn vanlíðan, minna þarf til að valda blæðingu eða marblettum og húðsýking á stungustað.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Gardasil**

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða sprautunnar og ytri öskju (á eftir EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Gardasil inniheldur**

Virku innihaldsefnin eru: Hreinsað, smitlaust prótein fyrir hverja mannapíllomaveirustofna (6, 11,

16 og 18).

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b.:

Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 6 L1 prótein<sup>2,3</sup> 20 míkrogrömm  
Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 11 L1 prótein<sup>2,3</sup> 40 míkrogrömm  
Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 16 L1 prótein<sup>2,3</sup> 40 míkrogrömm  
Mannapapillomaveira<sup>1</sup> af stofni 18 L1 prótein<sup>2,3</sup> 20 míkrogrömm

<sup>1</sup> Mannapapillomaveira = HPV.

<sup>2</sup> L1 prótein í formi veirulíkra agna framleiddra í gerfrumum (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stofn 1895)) með raðbrigða DNA-erfðatækni.

<sup>3</sup> aðsogað á myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat-hjálparefni (0,225 milligrömm Al).

Bóluefnið inniheldur myndlaust ál-hýdroxý-fosfat-súlfat sem hjálparefni. Ákveðin bóluefni innihalda hjálparefni til að hraða, bæta og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins.

Önnur innihaldsefni bóluefnisdreifunnar eru:

Natríumklóríð, histíðín, pólýsorbat 80, borax og vatn til inndælingar.

### Lýsing á útliti Gardasil og pakkningastærðir

1 skammtur Gardasil stungulyfs, dreifu inniheldur 0,5 ml.

Áður en Gardasil er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli. Eftir að hafa verið hrist vandlega kemur Gardasil fram sem hvítur, ógagnsær vökvi.

Gardasil fæst í pakkningum með 1, 10 eða 20 áfylltum sprautum, með nálarhylki (öryggisbúnaður).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.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 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371.67364.224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.**Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki:**

- Gardasil fæst í tilbúnum áfylltum sprautum til stungulyfjagjafar í vöðva (i.m.). Kjörstungustaður er axlarvöðvi.
- Fylgi tvær nálar af mismunandi lengd með pakkanum skal viðeigandi nál valin til að tryggja sé að stungulyfjagjöf í vöðva eigi sér stað með hliðsjón af stærð og þyngd sjúklings.
- Lyf sem ekki fara gegnum meltingarveg, þarf að skoða sjónrænt með tilliti til agna, sem í þeim kunna að vera, svo og með hliðsjón af mislitun áður en þau eru gefin. Fargið lyfinu ef agnir eru í því eða það er mislitað. Ónotuðum lyfjum eða úrgangsefnum þarf að farga í samræmi við staðbundnar reglur.

Hristið vel fyrir notkun. Skrífið nálina í sprautuhólkinn réttisælís þar til nálin er tryggilega föst á sprautunni. Sprautið heildarskammtinum samkvæmt hefðbundnum ráðleggingum.