

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon
Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot humant papillomavirus [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose (0,5 ml) inneholder ca.:

Humant papillomavirus ¹ Type 6 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 11 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 16 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 18 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Humant papillomavirus = HPV.

² L1-protein i form av viruslignende partikler produsert i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1 895)) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorbert på amorft aluminiumhydroksyfosfatadjuvans (0,225 milligram Al).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon
Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Før risting kan Gardasil se ut som en klar væske med hvitt bunnfall. Etter grundig risting er det en hvit, uklar væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gardasil er en vaksine til bruk fra 9 års alder som skal forhindre:

- premaligne genitale lesjoner (cervikale, vulva- og vaginale), premaligne anale lesjoner, livmorhalskreft og analkreft som har årsakssammenheng med visse onkogene typer av humane papillomavirus (HPV)
- kjønnsvorter (condyloma acuminata) som har årsakssammenheng med spesifikke HPV-typer

Se pkt. 4.4 og 5.1 for viktig informasjon vedrørende data som understøtter denne indikasjonen.

Gardasil skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 9 til 13 år

Gardasil kan administreres i henhold til en vaksinasjonsplan med 2 doser (0,5 ml ved måned 0 og 6) (se pkt. 5.1).

Dersom den andre dosen gis tidligere enn 6 måneder etter den første dosen skal det alltid gis en tredje

dose.

Alternativt kan Gardasil administreres i henhold til en vaksinasjonsplan med 3 doser (0,5 ml ved måned 0, 2 og 6). Den andre dosen må gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år.

Personer som er 14 år og eldre

Gardasil bør administreres i henhold til en vaksinasjonsplan med 3 doser (måned 0, 2 og 6).

Den andre dosen må gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år.

Gardasil skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Gardasil hos barn under 9 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Det anbefales at personer som mottar en første dose Gardasil, fullfører vaksinasjonsplanen med Gardasil (se pkt. 4.4).

Behovet for boosterdose er ennå ikke avklart.

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis intramuskulært. Foretrukket område er på overarmens deltamuskkel eller i det øvre anterolaterale området på låret.

Gardasil må ikke injiseres intravaskulært. Hverken subkutan eller intradermal administrering har blitt studert. Disse administrasjonsmåtene anbefales derfor ikke (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Personer som utvikler symptomer som tyder på overfølsomhet etter at de har fått en dose Gardasil, må ikke få flere doser Gardasil.

Administrering av Gardasil må utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom. Hvis det foreligger en mindre infeksjon, som en lett øvre luftveisinfeksjon eller lett feber, er det imidlertid ikke noen kontraindikasjon for vaksinasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Ved beslutningen om å vaksinere en enkelt person bør det tas i betraktning risikoen for tidligere HPV-eksponering og den potensielle nytten av vaksinasjonen.

Som med alle injiserbare vaksiner må hensiktsmessig medisinsk behandling alltid være for hånden i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter vaksinen er gitt.

Synkope (besvimelse), iblant forbundet med å falle, kan inntreffe etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon, spesielt hos ungdom som en psykogen respons på en nåleinjeksjon. Dette kan ledsages av en rekke nevrologiske symptomer, for eksempel forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-

kloniske bevegelser i armer og ben under restitusjon. Vaksinerte personer skal derfor observeres i ca. 15 minutter etter administrering av vaksinen. Det er viktig at det foreligger prosedyrer for å forhindre skade fra besvimelser.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at vaksinasjon med Gardasil fører til beskyttelse hos alle som får vaksinen.

Gardasil beskytter bare mot sykdommer som forårsakes av HPV-typene 6, 11, 16 og 18, og i begrenset grad mot sykdommer som forårsakes av visse relaterte HPV typer (se pkt. 5.1). Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

Gardasil er kun beregnet til profylaktisk bruk og har ingen effekt på aktiv HPV-infeksjon eller etablert klinisk sykdom. Gardasil har ikke vist å ha en terapeutisk effekt. Vaksinen er derfor ikke indisert som behandling av livmorhalskreft, høygradige cervikale, vulva- og vaginale dysplastiske lesjoner eller kjønnsvorter. Den er heller ikke beregnet til å hindre utviklingen av andre etablerte HPV-relaterte lesjoner.

Hvis en person på vaksinasjonstidspunktet er smittet med en av HPV-typene som finnes i vaksinen, vil ikke Gardasil beskytte mot lesjoner forårsaket av denne typen (se pkt. 5.1).

Ved bruk av Gardasil hos voksne kvinner må variasjonen i prevalens for HPV typer i forskjellige geografiske områder tas med i vurderingen.

Vaksinasjon er ikke en erstatning for regelmessig cervixscreening. Ingen vaksine er 100 % effektiv og Gardasil vil ikke gi beskyttelse mot alle HPV typer, eller mot eksisterende HPV-infeksjoner. Regelmessig cervixscreening er fortsatt veldig viktig og skal følge lokale anbefalinger.

Vaksinens sikkerhet og immunogenitet er vurdert hos personer fra 7 til 12 år som er smittet med humant immunsviktvirus (HIV) (se pkt. 5.1). Personer med svekket immunrespons, enten det er på grunn av potent immunosuppressiv behandling, en genetisk defekt eller av andre årsaker, kan ha redusert respons på vaksinen.

Vaksinen bør gis med forsiktighet til personer med trombocytopeni eller en hvilken som helst koagulasjonssykdom fordi det kan oppstå blødning etter en intramuskulær injeksjon hos slike personer.

Langsiktige oppfølgingsstudier er utført for å fastslå varigheten av beskyttelsen (se pkt. 5.1).

Det eksisterer ingen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata som støtter bytte til andre HPV-vaksiner som ikke dekker de samme HPV typer, under vaksinasjon med Gardasil. Derfor er det viktig at samme vaksine forskrives for hele doseregimet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I alle kliniske studier ble personer som hadde fått immunglobulin eller blodprodukter i løpet av de 6 månedene før første vaksinedose ekskludert.

Bruk sammen med andre vaksiner

Administrering av Gardasil samtidig (men, for vaksiner som skal injiseres, satt på forskjellige injeksjonssteder) med vaksine mot hepatitt B (rekombinant) forstyrrer ikke immunresponsen på HPV-typene i vaksinen. Andel med beskyttende antistoff (prosentandel personer som oppnådde et beskyttende nivå av anti-HBs, ≥ 10 mIE/ml) var upåvirket (96,5 % når vaksinene var gitt samtidig og

97,5 % for vaksine mot hepatitt B gitt alene). Geometrisk middelværdi for antistofftiter av anti-HB var lavere når vaksinerne ble gitt samtidig, men den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent.

Gardasil kan administreres samtidig med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dT-IPV-, dTap-IPV-, dTap-IPV-vaksiner) uten signifikant interferens med antistoffrespons mot noen av komponentene i hver av vaksinerne. En trend til lavere anti-HPV GMT ble imidlertid observert i gruppen med samtidig administrering. Den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent. Dette er basert på resultatene fra en klinisk studie der en kombinert dTap-IPV-vaksine ble administrert samtidig med den første dosen med Gardasil (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av Gardasil med andre vaksiner enn de ovenfor har ikke vært undersøkt.

Bruk sammen med hormonelle prevensjonsmidler

I kliniske studier brukte 57,5 % av kvinner som fikk Gardasil i alderen 16 til 26 år og 31,2 % av kvinner i alderen 24 til 45 år hormonelle prevensjonsmidler i vaksinasjonsperioden. Bruk av hormonelle prevensjonsmidler syntes ikke å påvirke immunresponsen på Gardasil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Spesifikke studier med bruk av vaksinen hos gravide kvinner er ikke utført. I det kliniske utviklingsprogrammet rapporterte imidlertid 3 819 kvinner (vaksine = 1 894 vs. placebo = 1 925) minst ett svangerskap. Det var ingen signifikante forskjeller i typer avvik eller andel svangerskap med negativt resultat hos personer som fikk Gardasil og personer som fikk placebo. Disse dataene som omhandler gravide kvinner (over 1 000 eksponerte tilfeller) antyder ingen misdannelser eller toksisitet hos foster/neonatal toksisitet.

Data fra tilfeller hvor Gardasil var gitt under graviditet indikerte ingen sikkerhetsrisiko. Disse dataene er imidlertid ikke tilstrekkelige til å anbefale bruk av Gardasil under graviditet. Vaksinasjon bør utsettes til etter fullført graviditet.

Amming

Hos ammende mødre som ble gitt Gardasil eller placebo i vaksinasjonsperioden i de kliniske studiene, var frekvensen av bivirkninger hos moren og det diende barnet sammenlignbar mellom vaksinasjons- og placebogruppen. I tillegg var immunogenitet av vaksinen sammenlignbar hos mødre som ammet og hos kvinner som ikke ammet i løpet av vaksinasjonsperioden.

Gardasil kan derfor brukes hos mødre som ammer.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige innvirkninger med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det ble ikke observert innvirkning på hannenes fertilitet ved studier av rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

I 7 kliniske studier (6 placebokontrollerte), ble Gardasil eller placebo gitt på inklusjonsdagen og omtrent 2 og 6 måneder senere. Få personer (0,2 %) avbrøt studien på grunn av bivirkninger. Sikkerhet ble evaluert enten i hele studiepopulasjonen (6 studier) eller i en forhåndsdefinert undergruppe (en studie) av studiepopulasjonen hvor et "vaccination report card" (VRC) (vaksinasjonsrapportskjema) ble brukt til overvåking i 14 dager etter hver injeksjon med Gardasil eller placebo. Av dem som ble overvåket ved hjelp av VRC var det 10 088 personer (6 995 kvinner i alderen 9 til 45 år og 3 093 menn i alderen 9 til 26 år på inklusjonstidspunktet) som fikk Gardasil, og 7 995 personer (5 692 kvinner og 2 303 menn) som fikk placebo.

De vanligste bivirkningene som ble observert, var reaksjoner på injeksjonsstedet (77,1 % av de vaksinerte innen 5 dager etter enhver vaksinasjonsavtale) og hodepine (16,6 % av de vaksinerte). Disse bivirkningene hadde vanligvis en mild til moderat alvorlighetsgrad.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Kliniske studier

Tabell 1 viser de vaksinerelaterte bivirkningene som ble observert med en frekvens på minst 1,0 % og med en høyere frekvens enn det som ble observert blant dem som fikk placebo. Bivirkningsfrekvens er oppført ved hjelp av følgende konvensjon:

[Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$)]

Erfaring etter markedsføring

Tabell 1 viser i tillegg ytterligere bivirkninger som er rapportert spontant ved global bruk av Gardasil etter markedsføring. Fordi disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en befolkning av uvisst størrelse, er det ikke alltid mulig å sikkert anslå deres frekvens eller fastslå en årsakssammenheng med eksponering for vaksine. Derfor er frekvensen av disse bivirkningene angitt som "ikke kjent".

Tabell 1: Bivirkninger etter administrering av Gardasil fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent	Cellulitter ved injeksjonssted*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Idiopatisk trombocytopenisk purpura*, lymfadenopati*
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Ikke kjent	Akutt disseminert encefalomyelitt*, svimmelhet ¹ *, Guillain-Barré-syndrom*, synkope, noen ganger fulgt av tonisk-kloniske bevegelser*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Ikke kjent	Oppkast*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Smerter i ekstremitetene
	Ikke kjent	Artralgi*, myalgi*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	På injeksjonsstedet: erytem, smerter, hovenhet
	Vanlige	Pyreksi På injeksjonsstedet: hematom, pruritus

	Mindre vanlig	Granulom på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Asteni*, frysninger*, tretthet*, uvelhet*

* Bivirkninger rapportert etter markedsføring (frekvensen kan ikke anslås fra tilgjengelige data).

¹ Under kliniske forsøk ble svimmelhet observert som en vanlig bivirkning hos kvinner. Hos menn ble ikke svimmelhet observert med større frekvens hos de som fikk vaksine, sammenlignet med placebogruppen.

I tillegg var det i kliniske studier bivirkninger som av studieutprøveren ble ansett å være vaksine- eller placeborelaterte med en frekvens lavere enn 1 %:

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Svært sjeldne: bronkospasme.

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: urticaria.

Ni tilfeller (0,06 %) av urticaria ble rapportert i Gardasil-gruppen og 20 tilfeller (0,15 %) ble rapportert i gruppen som fikk placebo inneholdende adjuvans.

I kliniske studier hvor sikkerhet ble fulgt opp, rapporterte deltagerne alle nye medisinske tilstander under oppfølgingsperioden. Blant 15 706 personer som fikk Gardasil og 13 617 personer som fikk placebo, ble det rapportert 39 tilfeller av uspesifikk artritt/artropati, 24 i Gardasil-gruppen og 15 i placebo-gruppen.

I en klinisk studie med totalt 843 friske unge menn og kvinner i alderen 11–17 år, viste administrering av den første dosen med Gardasil samtidig med en kombinert boostervaksine mot difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] at det oppsto mer hevelse på injeksjonsstedet og hodepine etter samtidig administrering. De observerte forskjellene var < 10 %, og hos de fleste personene var de rapporterte bivirkningene av mild til moderat intensitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har vært rapportert om bruk av høyere enn anbefalte doser av Gardasil.

Generelt var bivirkningsprofilen som ble rapportert ved overdosering sammenlignbar med det som var observert med anbefalte enkeltdoser av Gardasil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Virusvaksine, ATC-kode: J07BM01.

Virkningsmekanisme

Gardasil er en ikke-infeksiøs, rekombinant fire-komponentvaksine med adjuvans, laget av høyt rensede viruslignende partikler (VLP_{er}) fra hoved L1-kapsidproteinet hos HPV-type 6, 11, 16 og 18. VLP_{ene} inneholder ingen virus-DNA, og kan ikke infisere celler, reproducere eller forårsake sykdom. HPV infiserer bare mennesker, men forsøk på dyr med analoge papillomavirus antyder at beskyttelseeffekten av L1-VLP-vaksiner er formidlet ved utvikling av en humoral immunrespons.

HPV 16 og 18 er beregnet å være ansvarlig for omtrent 70 % av tilfellene av livmorhalskreft og 75-80 % av tilfellene av analkreft, 80 % av tilfellene av adenocarcinoma in situ (AIS), 45-70 % av høygradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 25 % lavgradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 1), omtrent 70 % av HPV-relatert høygradig vulva (VIN 2/3) og vaginal (VaIN 2/3) intraepitelial neoplasi og 80 % av HPV-relatert høygradig anal (AIN 2/3) intraepitelial neoplasi. HPV 6 og 11 er ansvarlige for omtrent 90 % av tilfellene av kjønnsvorter og 10 % av tilfellene av lavgradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 1). CIN 3 og AIS er anerkjente som direkte forløpere til invasiv livmorhalskreft.

Uttrykket «premaligne genitale lesjoner» i pkt. 4.1 tilsvarer høygradig cervikal intraepitelial neoplasi, (CIN 2/3), høygradig vulva-intraepitelial neoplasi (VIN 2/3) og høygradig vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3).

Uttrykket «premaligne anale lesjoner» i pkt. 4.1 tilsvarer høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3).

Indikasjonen er basert på vist effekt av Gardasil hos kvinner fra 16 til 45 år og hos menn fra 16 til 26 år, og påvist immunogenitet hos barn og ungdom fra 9 til 15 år.

Kliniske studier

Beskyttelseseffekt hos kvinner mellom 16 og 26 år

Beskyttelseseffekt av Gardasil hos kvinner i alderen 16 til 26 år ble vurdert i 4 placebokontrollerte, dobbeltblinde, randomiserte, kliniske fase II- og III-studier som inkluderte totalt 20 541 kvinner, som ble vaksinert uten prescreening for å sjekke forekomsten av HPV-infeksjon før de ble tatt opp i studiene.

De primære endepunkter for beskyttelseseffekt inkluderte HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterte vulva- og vaginallesjoner (kjønnsvorter, VIN, VaIN) samt alle grader av CIN og livmorhalskreft (protokoll 013, Future I), HPV 16- eller 18-relaterte CIN 2/3, AIS og livmorhalskreft (protokoll 015, Future II), vedvarende infeksjon og sykdom relatert til HPV 6, 11, 16 eller 18 (protokoll 007) og vedvarende infeksjon relatert til HPV 16 (protokoll 005). Primæranalyse for beskyttelseseffekt, når det gjelder HPV-vaksinetyper (HPV 6, 11, 16 og 18), ble utført i «per-protocol-efficacy» (PPE)-populasjonen (dvs. alle 3 vaksinasjonene i løpet av ett år etter inklusjon i studien, ingen vesentlige protokollavvik og naive til de(n) relevante HPV-typen(e) før første dose og til og med en måned etter tredje dose (måned 7)).

Beskyttelseseffekten presenteres for den kombinerte analysen av studieprotokoller.

Beskyttelseseffekten for HPV 16/18-relatert CIN 2/3 eller AIS er basert på data fra protokollene 005 (kun 16-relaterte endepunkter), 007, 013 og 015. Beskyttelseseffekten for alle andre endepunkter er basert på protokollene 007, 013 og 015. Den gjennomsnittlige oppfølgingstiden for disse studiene var henholdsvis 4,0; 3,0; 3,0 og 3,0 år for protokoll 005, protokoll 007, protokoll 013 og protokoll 015. Den gjennomsnittlige oppfølgingstiden for de samlede protokollene (005, 007, 013 og 015) var 3,6 år. Resultater fra enkeltstudier støtter resultatene fra den kombinerte analysen. Gardasil hadde beskyttelseseffekt mot HPV-infeksjoner forårsaket av hver av de fire HPV-vaksinetypene. Ved studieslutt var personene inkludert i de to fase III-studiene (protokoll 013 og protokoll 015) fulgt opp i inntil 4 år (gjennomsnittlig 3,7 år).

Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) 2/3 (moderat til høygradig dysplasi) og adenocarcinoma in situ (AIS) ble brukt i de kliniske studiene som surrogatmarkør for livmorhalskreft.

I langtids-oppfølgingsstudien av protokoll 015 ble 2 536 kvinner fra 16 til 23 år, som var vaksinert med Gardasil i basisstudien fulgt. I PPE-populasjonen ble ingen tilfeller av HPV-sykdom (HPV-type 6/11/16/18-relatert høygradig CIN) observert opp til ca. 14 år (median oppfølging på 11,9 år). I denne studien ble det statistisk vist en varig beskyttelse på ca. 12 år.

Beskyttelseseffekt blant kvinner naive til relevante HPV-vaksinetype(r)

Måling av beskyttelseseffekt startet etter besøket i måned 7. Totalt var 73 % av kvinnene naive (PCR-negative og seronegative) til alle 4 HPV-typer ved studieinkludering.

Beskyttelseseffektresultatene for relevante endepunkter, analysert i «per-protocol»-populasjonen 2 år etter inkludering samt ved studieslutt (gjennomsnittlig oppfølging = 3,6 år), er vist i tabell 2.

I en tilleggsanalyse ble beskyttelseseffekten av Gardasil vurdert mot HPV 16/18-relatert CIN 3 og AIS.

Tabell 2: Analyse av beskyttelseseffekt av Gardasil mot høygradige cervixlesjoner i PPE-populasjonen

	Gardasil	Placebo	% beskyttelses- effekt etter 2 år (95 % KI)	Gardasil	Placebo	% beskyttelses- effekt*** ved studieslutt (95 % KI)
	Antall tilfeller	Antall tilfeller		Antall tilfeller	Antall tilfeller	
	Antall personer*	Antall personer*		Antall personer*	Antall personer*	
HPV 16/18- relatert CIN 2/3 eller AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 16/18- relatert CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18- relatert AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

*Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

** Den første CIN 3-kasusen hos en pasient som er kronisk infisert med HPV 52 er, basert på virologiske bevis, sannsynligvis årsakssammenhengende med HPV 52. HPV 16 ble bare funnet i 1 av 11 prøver (i måned 32,5) og den ble ikke oppdaget i vev som ble fjernet under LEEP («Loop Electro-Excision Procedure»). I den andre CIN 3-kasusen hos en pasient som var infisert med HPV 51 ved dag 1 (i 2 av 9 prøver), ble HPV 16 oppdaget i en biopsi ved måned 51 (i 1 av 9 prøver) og HPV 56 ble oppdaget i 3 av 9 prøver ved måned 52 i vev som ble fjernet under LEEP.

*** Pasientene ble fulgt opp i opptil 4 år (gjennomsnittlig 3,6 år).

Merk: punktestimater og konfidensintervaller er justert for person-tid ved oppfølging.

Ved studieslutt og i de kombinerte protokollene var,

- beskyttelseseffekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert CIN 1 95,9 % (95 % KI: 91,4; 98,4),
- beskyttelseseffekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2),
- beskyttelseseffekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert VIN 2/3 og VaIN 2/3 var henholdsvis 100 % (95 % KI: 67,2; 100) og 100 % (95 % KI: 55,4; 100),
- beskyttelseseffekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterte kjønnsvorter var 99,0 % (95 % KI: 96,2; 99,9).

I protokoll 012 var beskyttelseseffekten av Gardasil mot 6-månedersdefinisjonen av vedvarende infeksjon (dvs. positive prøver ved to eller flere besøk på rad med 6 måneders mellomrom ($\pm$ 1 måned) eller lenger) relatert til HPV 16, 98,7 % (95 % KI: 95,1; 99,8) og 100,0 % (95 % KI: 93,2; 100,0) for HPV 18 etter en oppfølging på inntil 4 år (gjennomsnitt på 3,6 år). For 12-månedersdefinisjonen av vedvarende infeksjon, var beskyttelseseffekten mot HPV 16, 100,0 % (95 %, KI: 93,9; 100,0) og 100,0 % (95 % KI: 79,9; 100,0) for HPV 18.

Beskyttelseseffekt hos kvinner med påvist HPV 6-, 11-, 16- eller 18-infeksjon eller sykdom ved dag 1

Det var ingen bevis på beskyttelse mot sykdom forårsaket av HPV-vaksinetyper som kvinnene var PCR-positive for ved dag 1. Kvinner som allerede var infisert med en eller flere vaksinerelaterte HPV-typer før vaksinasjon, var beskyttet mot klinisk sykdom forårsaket av de andre HPV-vaksinetyper.

Beskyttelseseffekt hos kvinner med eller uten tidligere infeksjon eller sykdom grunnet HPV 6, 11, 16 eller 18.

Den modifiserte «intention to treat» (ITT)-populasjonen inkluderte kvinner uavhengig av HPV-status ved dag 1, som fikk minst én vaksinasjon, og hvor telling av tilfeller startet 1 måned etter første dose. Dette utvalget gjenspeiler status i den generelle befolkningen av kvinner når det gjelder utbredelse av HPV-infeksjon eller sykdom ved inklusjon i studiene. Resultatene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Beskyttelseseffekt av Gardasil mot høygradige cervixlesjoner i den modifiserte ITT-populasjonen, inkludert kvinner uansett HPV-status ved inklusjon i studiene

	Gardasil	Placebo	% beskyttelses- effekt** ved 2 år (95 % KI)	Gardasil	Placebo	% beskyttelses- effekt** ved studieslutt (95 % KI)
	Antall tilfeller	Antall tilfeller		Antall tilfeller	Antall tilfeller	
	Antall personer*	Antall personer*		Antall personer*	Antall personer*	
HPV 16- eller HPV 18- relatert CIN 2/3 eller AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18- relatert 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- relatert AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

*Antall personer med minst én oppfølging etter 30 dager fra dag 1.

** Beskyttelseseffektprosenten er regnet ut fra de kombinerte protokollene. Beskyttelseseffekten for HPV 16/18-relatert CIN 2/3 eller AIS er basert på data fra protokoll 005 (kun 16-relaterte endepunkter), 007, 013 og 015.

Pasientene ble fulgt opp i opptil 4 år (gjennomsnitt 3,6 år).

Merk: punktestimater og konfidensintervaller er justert for person-tid ved oppfølging.

Beskyttelseseffekten mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert VIN 2/3 var 73,3 % (95 % KI: 40,3; 89,4), mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert VaIN 2/3 var den 85,7 % (95 % KI: 37,6; 98,4), og mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterte kjønnsvorter var effekten 80,3 % (95 % KI: 73,9; 85,3) i de kombinerte protokollene ved studieslutt.

Totalt hadde 12 % av den kombinerte studiepopulasjonen en unormal Pap-test som antydnet CIN på dag 1. Blant kvinner med en unormal Pap-test på dag 1 og som var naive til de relevante HPV-vaksinetypene på dag 1, forble beskyttelseeffekten av vaksinen høy. Blant kvinner med en unormal Pap-test på dag 1 og som allerede var infisert med de relevante HPV-vaksinetypene på dag 1, ble ingen beskyttelseeffekt av vaksinen observert.

Beskyttelse mot den generelle belastningen av cervikal HPV-sykdom hos kvinner 16-26 år

Gardasils effekt mot den totale risikoen for cervikal HPV-sykdom (dvs. lidelser forårsaket av hvilken som helst HPV-type) ble evaluert med oppstart 30 dager etter den første dosen hos 17 599 personer som deltok i de to fase III-beskyttelseseffektstudiene (protokoll 013 og 015). For kvinner som var naive overfor 14 vanlige HPV typer og hadde en negativ Pap-test ved dag 1, reduserte bruk av Gardasil forekomsten av CIN 2/3 eller AIS forårsaket av vaksine- eller ikke-vaksine-HPV typer med 42,7 % (95 % KI: 23,7; 57,3) og av kjønnsvorter med 82,8 % (95 % KI: 74,3; 88,8) ved studieslutt.

I den modifiserte ITT-populasjonen, var nytteverdien av vaksinen mye lavere når det gjaldt den totale forekomsten av CIN 2/3 eller AIS (forårsaket av hvilken som helst HPV-type) og kjønnsvorter, med en reduksjon på henholdsvis 18,4 % (95 % KI: 7,0; 28,4) og 62,5 % (95 % KI: 54,0; 69,5), ettersom Gardasil ikke påvirker utviklingen av infeksjoner eller lidelser som allerede er til stede ved vaksinasjonstidspunktet.

Effekt på bestemte cervikale behandlingsprosedyrer

Gardasil's effekt på antallet bestemte cervikale behandlingsprosedyrer, uavhengig av kausale HPV-typer, ble evaluert hos de 18 150 personene som deltok i protokoll 007, 013 og 015. For den HPV-naive populasjonen (naiv til 14 vanlige HPV-typer og en negativ Pap-test ved dag 1) reduserte Gardasil andelen kvinner som ble behandlet med en bestemt cervical behandlingsprosedyre (LEEP eller kald kniv-konisasjon) med 41,9 % (95 % KI: 27,7; 53,5) ved studieslutt. For ITT-populasjonen var den tilsvarende reduksjonen 23,9 % (95 % KI: 15,2; 31,7).

Kryssbeskyttelseseffekt

Beskyttelseseffekten av Gardasil mot CIN (enhver grad) og CIN 2/3 eller AIS forårsaket av 10 ikke-vaksine-HPV-typer (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) som er strukturmessig relatert til HPV 16 eller HPV 18 ble evaluert i den kombinerte fase III-effektdatabasen (N = 17 599) etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 3,7 år (studieslutt). Beskyttelseseffekten mot sykdomsendepunkter forårsaket av forhåndsspesifiserte kombinasjoner av ikke-vaksine-HPV-typer ble målt. Studiene ble ikke foretatt for å bedømme beskyttelseseffekten mot sykdommer forårsaket av enkeltstående HPV-typer.

Hovedanalysen ble utført i typespesifikke populasjoner som krevde at kvinnene var negative for typen som ble analysert, men som kunne være positive for andre HPV-typer (96 % av den totale populasjonen). Hovedanalysepunktet etter 3 år nådde ikke statistisk signifikans for alle forhåndsspesifiserte endepunkter. Studiens endelige resultater for den kombinerte forekomsten av CIN 2/3 eller AIS i denne populasjonen etter en gjennomsnittlig oppfølging på 3,7 år er vist i tabell 4. For sammensatte endepunkter ble statistisk signifikant beskyttelseseffekt vist mot HPV-typer som er fylogenetisk relatert til HPV 16 (hovedsakelig HPV 31), mens det ikke ble påvist noen statistisk signifikant beskyttelseseffekt for HPV-typer som er fylogenetisk relatert til HPV 18 (inkludert HPV 45). For de 10 enkeltstående HPV-typene, ble statistisk signifikans kun oppnådd for HPV 31.

Tabell 4: Resultater for CIN 2/3 eller AIS i typespesifikke HPV-naive personer[†] (resultater ved studieslutt)

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

†	Studiene ble ikke foretatt for å bedømme beskyttelseeffekten mot sykdommer forårsaket av enkeltstående HPV-typer.
‡	Beskyttelseeffekten var basert på reduksjoner i HPV 31-relatert CIN 2/3 eller AIS
§	Beskyttelseeffekten var basert på reduksjoner i HPV 31-, 33-, 52- og 58-relatert CIN 2/3 eller AIS
	Inkluderer de analyse-identifiserte ikke-vaksine-HPV-typerne 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 og 59.

Beskyttelseeffekt hos kvinner mellom 24 og 45 år

Beskyttelseeffekten av Gardasil hos kvinner i alderen 24 til 45 år ble evaluert i 1 placebokontrollert, dobbeltblind, randomisert klinisk fase III-studie (protokoll 019, FUTURE III) som inkluderte totalt 3 817 kvinner, som ble vaksinert uten prescreening for å sjekke forekomsten av HPV-infeksjon.

Det primære endepunktet for beskyttelseeffekt inkluderte kombinert insidens av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon og kombinert insidens av HPV16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon (6-månedersdefinisjon), kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft. Median varighet på oppfølgingen for denne studien var 4,0 år.

I langtids-oppfølgingsstudien av protokoll 019, ble 685 kvinner fra 24 til 45 år som var vaksinert med Gardasil i basisstudien fulgt. I PPE-populasjonen ble ingen tilfeller av HPV-sykdom (HPV-type 6/11/16/18-relatert CIN alle grader og kjønnsvorter) observert gjennom 10,1 år (median oppfølging på 8,7 år).

Beskyttelseeffekt hos kvinner naive til relevante HPV-vaksintype(r)

Primæranalysene for beskyttelseeffekt ble foretatt i «per-protocol efficacy» (PPE)-populasjonen (dvs. alle 3 vaksinasjonene i løpet av ett år etter studieinkludering, ingen vesentlige protokollavvik og naive til relevante HPV-typer fra første dose til én måned etter tredje dose (ved måned 7)). Måling av beskyttelseeffekt startet etter måned 7. Totalt var 67 % av personene naive (PCR-negative og seronegative) til alle 4 HPV-typer ved inkludering.

Beskyttelseeffekten av Gardasil mot kombinert insidens av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft, var 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8).

Beskyttelseeffekten av Gardasil mot kombinert innsidens av HPV 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft, var 84,7 % (95 % KI: 67,5; 93,7).

Beskyttelseeffekt hos kvinner med og uten tidligere infeksjon eller sykdom forårsaket av HPV 6, 11, 16 eller 18

Den totale analysepopulasjonen (også kalt ITT-populasjonen) inkluderte kvinner uansett baseline HPV-status på dag 1, som mottok minst én vaksine og som hvor telling av antall tilfeller startet på dag 1. Denne populasjonen er tilnærmet lik den generelle populasjonen av kvinner med hensyn til prevalens av HPV-infeksjon eller sykdom ved inkludering i studien.

Beskyttelseeffekten av Gardasil mot kombinert innsidens av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft, var 47,2 % (95 % KI: 33,5; 58,2).

Beskyttelseeffekten av Gardasil mot kombinert innsidens av HPV 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft, var 41,6 % (95 % KI 24,3; 55,2).

Beskyttelseseffekt hos kvinner (16 til 45 år) med bevis på en tidligere infeksjon med en HPV-vaksinetype (seropositiv) som ikke lenger var detekterbar ved vaksinasjon (PCR-negativ)

I post-hoc undersøkelser av personer (som fikk minst én vaksinasjon) med bevis på en tidligere infeksjon med en HPV-vaksinetype (seropositiv) som ikke lenger var detekterbar (PCR-negativ) ved vaksinasjon, var beskyttelseeffekten av Gardasil med hensyn til å hindre tilstander som følge av tilbakefall av den samme HPV-typen, 100 % (95 % KI: 62,8; 100,0; 0 vs. 12 tilfeller [n = 2 572 fra kombinerte studier hos unge kvinner]) mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 og kjønnsvorter hos kvinner fra 16 til 26 år. Beskyttelseeffekten var 68,2 % (95 % KI: 17,9; 89,5; 6 vs. 20 tilfeller [n = 832 fra kombinerte studier hos unge og voksne kvinner]) mot HPV 16- og 18-relatert vedvarende infeksjon hos kvinner fra 16 til 45 år.

Beskyttelseseffekt hos menn mellom 16 og 26 år

Beskyttelseeffekten ble evaluert mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterte ytre kjønnsvorter, penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3 og vedvarende infeksjon.

Beskyttelseeffekten av Gardasil hos menn mellom 16 og 26 år ble vurdert i 1 placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert klinisk fase III-studie (protokoll 020) som inkluderte totalt 4 055 menn, som ble inkludert og vaksinert uten forhåndsscreening for forekomst av HPV-infeksjon. Median oppfølgingstid var 2,9 år.

I en subgruppe på 598 menn (GARDASIL = 299, placebo = 299) i protokoll 020, som selv oppga at de hadde sex med menn (MSM-populasjon), ble beskyttelseeffekt mot anal intraepitelial neoplasi (AIN-grad 1/2/3) og analkreft samt vedvarende intraanal infeksjon evaluert.

MSM har høyere risiko for anal HPV-infeksjon sammenlignet med den generelle befolkningen. På befolkningsnivå forventes den totale nytten av vaksinasjon med hensyn til forebygging av analkreft å være svært liten.

HIV-infeksjon var et eksklusjonskriterium (se pkt. 4.4).

Beskyttelseseffekt hos menn som er naive for relevante HPV-vaksinetyper

Primæranalysene av beskyttelseeffekt i forhold til HPV-vaksinetyper (HPV 6, 11, 16, 18), ble utført i PPE-populasjonen («per-protocol efficacy») (dvs. alle 3 vaksinasjoner tatt innenfor 1 år etter inklusjon, ingen større protokollavvik og naive for relevant(e) HPV-type(r) før dose 1 og inntill 1 måned etter dose 3 (måned 7)). Måling av effekt startet etter måned 7. Totalt var 83 % av mennene (87 % heteroseksuelle og 61 % MSM) naive (PCR-negativ og seronegativ) for alle 4 HPV-typene ved inklusjon.

Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 2/3 (moderat til høygradig dysplasi) ble brukt i de kliniske forsøkene som en surrogatmarkør for analkreft.

Tabell 5 viser effektresultatene for relevante endepunkter analysert ved studieslutt (median oppfølgingstid = 2,4 år) i PPE-populasjonen. Beskyttelseeffekt mot PIN-grader 1/2/3 ble ikke vist.

Tabell 5: Beskyttelseeffekt av Gardasil mot eksterne genitale lesjoner i PPE-populasjonen hos menn mellom 16 og 26 år*

menom 16 og 20 år

Endepunkt	Gardasil		Placebo		% effekt (95 % KI)
	N	Antall tilfeller	N	Antall tilfeller	
HPV 6/11/16/18-relaterte eksterne genitale lesjoner					
Eksterne genitale lesjoner	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Kjønnsvorter	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*Personene i PPE-populasjonen fikk alle 3 vaksinene i løpet av 1 år etter inklusjon, de hadde ingen store

protokollavvik og var naive mot de(n) relevante HPV-typen(e) før dose 1 og inntill 1 måned etter dose 3 (måned 7).

Analyse ved studieslutt med hensyn til anale lesjoner i MSM-populasjonen (median oppfølgingstid var 2,15 år) viste at den forebyggende effekten mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert AIN 2/3 var 74,9 % (95 %, KI 8,8; 94,5; 3/194 vs. 13/208) og mot HPV 16- eller 18-relatert AIN 2/3 86,6 % (95 % KI 0,0; 99,7; 1/194 vs. 8/208).

Varigheten av beskyttelse mot analkreft er for tiden ukjent. I den langsiktige forlengelsesstudien av protokoll 020, ble 917 menn som var 16-26 år under vaksinasjon med Gardasil i hovedstudien fulgt. I PPE-populasjonen ble det ikke observert noen tilfeller av HPV-type 6/11-relaterte kjønnsvorter, HPV 6/11/16/18 eksterne genitale lesjoner eller HPV 6/11/16/18 AIN av høy grad hos MSM gjennom 11,5 år (median oppfølging på 9,5 år).

Effekt hos menn med eller uten tidligere infeksjon eller sykdom på grunn av HPV 6, 11, 16 eller 18

Populasjonen i den fulle analysen inkluderte menn uansett baseline HPV-status på dag 1 som fikk minst én vaksinasjon og der telling av tilfeller startet på dag 1. Denne populasjonen er i prinsipp lik den generelle populasjonen av menn med tanke på prevalens av HPV-infeksjon eller sykdom ved inklusjon.

Effekten av GARDASIL mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterte ytre kjønnsvorter var 68,1 % (95 % KI: 48,8; 79,3).

Effekten av GARDASIL mot HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert AIN grad 2/3 og HPV 16- eller 18-relatert AIN 2/3 i MSM-delstudien var henholdsvis 54,2 % (95 % KI: 18,0; 75,3; 18/275 vs. 39/276) og 57,5 % (95 % KI: -1,8; 83,9; 8/275 vs. 19/276 tilfeller).

Beskyttelse mot den generelle belastningen av HPV-sykdom hos menn mellom 16 og 26 år

Effekten av Gardasil mot den generelle risiko for eksterne genitale lesjoner ble evaluert etter første dose hos 2 545 personer inkludert i fase III-effektstudien (protokoll 020). Blant menn som var naive for 14 vanlige HPV-typer, reduserte Gardasil forekomsten av eksterne genitale lesjoner forårsaket av både HPV-typer det ble vaksinert mot og som det ikke ble vaksinert mot, med 81,5 % (95 % KI: 58,0; 93,0). I FAS-populasjonen (full analysepopulasjon) var nytten av vaksinen med hensyn til generell forekomst av EGL lavere, med en reduksjon på 59,3 % (95 % KI: 40,0; 72,9), da Gardasil ikke påvirker infeksjonsforløpet eller sykdom som er til stede ved vaksinasjonsstart.

Effekt på biopsier og bestemte behandlingsprosedyrer

Effekt av Gardasil på frekvens av biopsier og behandling av EGL uansett forårsakende HPV-typer ble evaluert hos 2 545 personer inkludert i protokoll 020. I den HPV-naive populasjonen (naiv for 14 vanlige HPV-typer) reduserte Gardasil andelen menn som, ved studieslutt, hadde en biopsi med 54,2 % (95 % KI: 28,3; 71,4), og som ble behandlet med 47,7 % (95 % KI: 18,4; 67,1). I FAS-populasjonen var tilsvarende reduksjon 45,7 % (95 % KI: 29,0; 58,7) og 38,1 % (95 % KI: 19,4; 52,6).

Immunogenitet

Metoder brukt til måling av immunrespons

Det er ikke identifisert et minimum beskyttende antistoffnivå ved bruk av HPV-vaksiner.

Immunogeniteten til Gardasil ble vurdert hos 20 132 jenter og kvinner (Gardasil n = 10 723, placebo n = 9 409) mellom 9 og 26 år, 5417 (Gardasil n = 3 109, placebo n = 2 308) gutter og menn mellom 9 og 26 år og 3 819 kvinner mellom 24 og 45 år (Gardasil n = 1 911, placebo n = 1 908).

Typespesifikke immunologiske analyser, «competitive Luminex-based immunoassay» (cLIA), med

typespesifikke standarder ble brukt til å evaluere immunogenitet til hver vaksinetype. Denne analysen måler antistoffer mot en enkel nøytraliserende epitop for hver individuell HPV-type.

Immunrespons på Gardasil 1 måned etter tredje dose

I kliniske studier med kvinner fra 16 til 26 år, ble totalt henholdsvis 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % og 99,5 % av personene som fikk Gardasil anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive innen 1 måned etter tredje dose. I den kliniske studien med kvinner i alderen 24 til 45 år, ble 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % og 97,4 % av personene som fikk Gardasil anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive innen 1 måned etter tredje dose. I den kliniske studien av menn mellom 16 og 26 år ble 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % og 97,4 % av personene som fikk Gardasil, henholdsvis anti-HPV6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive innen 1 måned etter tredje dose. Gardasil induerte høye anti-HPV geometriske gjennomsnittstiter (GMT) 1 måned etter tredje dose hos alle aldersgruppene som ble undersøkt.

Som forventet ble det, hos kvinner i alderen 24 til 45 år (protokoll 019), observert lavere antistofftiter enn hos kvinner i alderen 16 til 26 år.

Anti-HPV-nivåene hos personer i placebogruppen som hadde hatt en HPV-infeksjon (seropositive og PCR-negative) var mye lavere enn de som ble induert av vaksinen. I tillegg forble anti-HPV-nivåene hos de vaksinerte (GMT) de samme eller høyere enn serostatus cut-off under langtidsoppfølgingen i fase III-studiene (se nedenfor under *Varighet av immunrespons på Gardasil*).

Overføring av beskyttelseeffekt-resultatene av Gardasil fra kvinner til jenter

En klinisk studie (protokoll 016) sammenlignet immunogenitet av Gardasil hos jenter mellom 10 og 15 år med immunogenitet hos kvinner fra 16 til 23 år. I vaksinegruppen ble 99,1 til 100 % seropositive overfor alle vaksinetyper 1 måned etter tredje dose.

Tabell 6 sammenligner anti-HPV 6-, 11-, 16- og 18-GMT 1 måned etter tredje dose hos jenter 9 til 15 år med resultatene hos kvinner 16 til 26 år.

Tabell 6: Sammenligning av immunogenitet mellom jenter på 9 til 15 år og kvinner på 16 til 26 år («per-protocol»-populasjonen) basert på titer målt med cLIA.

	Jenter 9 til 15 år (Protokoll 016 og 018)		Kvinner 16 til 26 år (Protokoll 013 og 015)	
	N	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
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- Geometrisk gjennomsnittstiter i mME/ml (mME= milli-Merck-enheter)

Anti-HPV-respons ved måned 7 blant 9 til 15 år gamle jenter var ikke dårligere enn anti-HPV-respons hos 16 til 26 år gamle kvinner som var påvist i fase III-studier. Immunogenitet hadde sammenheng med alder og anti-HPV-nivåer ved måned 7 og var merkbart høyere hos unge mennesker under 12 år enn hos de som var eldre.

Basert på denne immunogenitetsammenligningen kan man anta at Gardasil også har beskyttelseeffekt hos jenter fra 9 til 15 år.

I langtids-oppfølgingsstudien av protokoll 018 ble 369 jenter som var 9 til 15 år under vaksinasjon med Gardasil i basisstudien fulgt. I PPE-populasjonen ble ingen tilfeller av HPV-sykdom (HPV-type 6/11/16/18-relatert CIN alle grader og kjønnsvorter) observert gjennom 10,7 år (median oppfølging på 10,0 år).

Overføring av effekt av Gardasil fra menn til gutter

Tre kliniske studier (protokoll 016, 018 og 020) ble brukt til å sammenligne immunogeniteten av Gardasil hos gutter mellom 9 til 15 år med menn mellom 16 og 26 år. I vaksinegruppen ble 97,4 til 99,9 % seropositive for alle vaksineserotyper innen 1 måned etter dose 3.

Tabell 7 viser en sammenligning av anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT hos 9 til 15 år gamle gutter med verdiene for 16 til 26 år gamle menn, 1 måned etter dose 3.

Tabell 7: Overføring av immunogenitet mellom gutter fra 9 til 15 år og menn fra 16 til 26 år (per protocol-populasjon) basert på titer som målt ved cLIA

	Gutter mellom 9 og 15 år		Menn mellom 16 og 26 år	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Geometrisk gjennomsnittstiter i mME/ml (mME = milli-Merck-enheter)

Anti-HPV-responsene ved måned 7 blant 9 til 15 år gamle gutter var ikke dårligere enn anti-HPV-responsen hos menn mellom 16 og 26 år der effekten ble fastslått i fase III-studier. Immunogenitet var relatert til alder, og anti-HPV-nivåene ved måned 7 var signifikant høyere hos yngre personer.

Basert på denne immunogenitetsammenligningen kan man anta at Gardasil også har effekt hos gutter fra 9 til 15 år.

I langtids-oppfølgingsstudien av protokoll 018 ble 326 gutter som var 9 til 15 år under vaksinasjon med Gardasil i basisstudien fulgt. I PPE-populasjonen ble ingen tilfeller av HPV-sykdom (HPV-type 6/11/16/18-relatert eksterne genitale lesjoner) observert gjennom 10,6 år (median oppfølging på 9,9 år).

Varighet av immunrespons på Gardasil.

En undergruppe av personer inkludert i fase III-studier ble fulgt opp i en langtidsperiode m.h.t. sikkerhet, immunogenitet og effektivitet. Total IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) ble brukt til å vurdere varigheten av immunrespons i tillegg til cLIA.

I alle populasjonene (kvinner 9-45 år, menn 9-26 år), ble høyeste anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT cLIA observert ved måned 7. Deretter sank GMT fra måned 24 til måned 48 og stabiliserte seg vanligvis etter det. Varigheten av immunitet etter en serie på 3 doser er observert opp til 14 år etter vaksinasjon.

Jenter og gutter vaksinert med Gardasil ved 9-15 år i protokoll 018 basisstudie ble fulgt opp i en forlengelsesstudie. Avhengig av HPV-type var 60-96 % og 78-98 % av personene seropositive ved henholdsvis cLIA og IgG LIA 10 år etter vaksinasjon (se tabell 8).

Tabell 8: Langtids immunogenitetsdata («per protocol»-populasjon) hos jenter og gutter fra 9 til 15 år, basert på prosentvis andel av seropositive personer målt ved cLIA og IgG LIA (protokoll 018) ved 10 år

	cLIA		IgG LIA	
	n	% av seropositive personer	n	% av seropositive personer
HPV 6	409	89 %	430	93 %

HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Kvinner vaksinert med Gardasil ved 16 til 23 år i protokoll 015 basisstudie ble fulgt opp i en forlengelsesstudie. Fjorten år etter vaksinasjon var 91 %, 91 %, 98 % og 52 % henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive i cLIA og 98 %, 98 %, 100 % og 94 % var henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive i IgG LIA.

Kvinner vaksinert med Gardasil ved 24 til 45 år i protokoll 019 basisstudie ble fulgt opp i en forlengelsesstudie. Ti år etter vaksinasjon var 79 %, 85 %, 94 % og 36 % henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive i cLIA og 86 %, 79 %, 100 % og 83 % var henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive i IgG LIA.

Menn vaksinert med Gardasil ved 16 til 26 år i protokoll 020 basisstudie ble fulgt opp i en forlengelsesstudie. Ti år etter vaksinasjon var 79 %, 80 %, 95 % og 40 % henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive i cLIA og 92 %, 92 %, 100 % og 92 % var henholdsvis anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive i IgG LIA.

I disse studiene var personer som var seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 i cLIA, fremdeles beskyttet mot klinisk sykdom etter en oppfølging på 14 år hos kvinner fra 16 til 23 år, 10 år hos kvinner fra 24 til 45 år og 10 år hos menn fra 16 til 26 år.

Bevis for immunologisk hukommelse

Bevis på immunologisk hukommelse ble sett hos vaksinerte kvinner som var seropositive mot relevant(e) HPV-type(r) før vaksinasjonen. I tillegg viste en undergruppe av vaksinerte kvinner som fikk en tilleggsdose med Gardasil 5 år etter vaksinasjonsstart, en hurtig og kraftig antistoffrespons, som var høyere enn det anti-HPV GMT som ble observert 1 måned etter den tredje dosen.

Personer med HIV-infeksjon

En akademisk studie som dokumenterer sikkerheten og immunogeniteten til Gardasil har blitt utført hos 126 HIV-smittede personer fra 7 til 12 år (hvorav 96 mottok Gardasil). Mer enn 96 % av personene serokonverterte for alle fire antigener. GMT var litt lavere enn rapportert i andre studier for personer i samme aldersgruppe som ikke var smittet med HIV. Den kliniske relevansen av den lavere responsen er ukjent. Sikkerhetsprofilen var som for personer som ikke var smittet med HIV i andre studier. CD4% eller plasma HIV RNA ble ikke påvirket av vaksinasjon.

Immunrespons på Gardasil ved bruk av en vaksinasjonsplan med 2 doser hos personer i alderen 9-13 år

En klinisk studie med jenter som fikk 2 doser HPV-vaksine med 6 måneders mellomrom, viste at antistoffresponsen på de 4 HPV-typer, én måned etter siste dose, ikke var dårligere enn de man så hos unge kvinner som fikk 3 vaksinedoser i løpet av 6 måneder.

Ved måned 7, hos populasjonen som fulgte protokollen, var immunresponsen hos jenter i alderen 9-13 år (n = 241) som fikk 2 doser Gardasil (ved måned 0 og 6), ikke dårligere og numerisk høyere enn immunresponsen hos kvinner i alderen 16-26 år (n = 246) som fikk 3 doser Gardasil (ved måned 0, 2 og 6).

Ved oppfølging etter 36 måneder var GMT hos jenter (2 doser, n = 86) fremdeles ikke lavere enn GMT hos kvinner (3 doser, n = 86) for noen av de 4 HPV-typer.

I den samme studien med jenter i alderen 9-13 år var immunresponsen numerisk lavere etter en injeksjonsplan med 2 doser enn etter en injeksjonsplan med 3 doser (n = 248 ved måned 7, n = 82 ved måned 36). Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Post hoc-analyser ble utført ved oppfølging etter 120 måneder hos jenter (2 doser, n = 35, 3 doser, n = 38) og kvinner (3 doser, n = 30). GMT-ratioene (jenter som fikk 2 doser / kvinner som fikk 3 doser) varierte fra 0,99 til 2,02 for alle 4 HPV-typer. GMT-ratioene (jenter som fikk 2 doser / jenter som fikk 3 doser) varierte fra 0,72 til 1,21 for alle 4 HPV-typer. Den nedre grensen av det 95 % KI for alle GMT-ratioer forble > 0,5 gjennom måned 120 (med unntak av HPV 18 hos jenter som fikk 2 doser / jenter som fikk 3 doser).

Seropositivtetsrater hos jenter og kvinner var > 95 % for HPV 6, 11 og 16, og seropositivtetsrater for HPV 18 var > 80 % hos jenter som fikk 2 doser, > 90 % hos jenter som fikk 3 doser og > 60 % hos kvinner som fikk 3 doser i cLIA.

Forebygging av tilbakevendende juvenil respiratorisk papillomatose (JoRRP) ved vaksinasjon av fertile jenter og kvinner

JoRRP forårsakes av øvre luftveisinfeksjon, primært med HPV-typene 6 og 11, ervervet vertikalt (mor-til-barn) under fødsel. Observasjonsstudier i USA og Australia har vist at introduksjonen av qHPV-vaksine siden 2006 har ført til nedgang i forekomsten av JoRRP på befolkningsnivå.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved enkel og gjentatt dosering og studier av lokal toleranse viste ingen spesiell risiko for mennesker.

Gardasil induserte spesifikke antistoffresponser mot HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos drektige rotter etter en eller flere intramuskulære injeksjoner. Antistoff mot alle fire HPV-typer ble overført til avkommet under drektighet og muligens ved laktasjon. Det var ingen behandlingsrelatert effekt på avkoms utvikling, atferd, reproduksjonevne eller fertilitet.

Gardasil administrert til hannrotter med full human dose (120 mikrogram totalt protein) hadde ingen effekt på reproduksjonsytelsen, inkludert fertilitet, spermantall og spermotilitet, og det var ingen vaksinerelaterte synlige eller histomorfologiske endringer på testikler og ingen effekt på testikkelvekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Histidin
Polysorbat 80 (E433)
Boraks (E285)
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Gardasil skal administreres så snart som mulig etter at den tas ut av kjøleskapet.

Data fra stabilitetsstudier viser at vaksinekomponentene er stabile i 96 timer når de lagres ved temperaturer fra 8 °C til 40 °C. Ved slutten av denne perioden bør Gardasil enten brukes eller kastes. Disse dataene er kun ment som veiledning for helsepersonell ved tilfeller av midlertidig temperaturavvik.

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Gardasil skal administreres så snart som mulig etter at den tas ut av kjøleskapet.

Data fra stabilitetsstudier viser at vaksinekomponentene er stabile i 96 timer når de lagres ved temperaturer fra 8 °C til 40 °C. Ved slutten av denne tiden bør Gardasil enten brukes eller kastes. Disse dataene er kun ment som veiledning for helsepersonell i tilfelle midlertidig temperaturavvik.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon:

0,5 ml suspensjon i et hetteglass (glass) med propp (FluroTec-belagt eller teflonbelagt klorbutylelastomer) og plastlokk som kan vippes av (med forseglingsbånd i aluminium) i pakning på 1, 10 eller 20.

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (silikonisert FluroTec-belagt brombutylelastomer eller ubehandlet klorbutylelastomer) og en beskyttelsehette (brombutyl) uten separat kanyler eller med én eller to separate kanyler – pakningsstørrelse på 1, 10 eller 20.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon:

- Før risting kan Gardasil se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Ristes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig risting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller misfarging.
- Trekk opp dosen på 0,5 ml vaksine fra engangshetteglasset ved bruk av en steril kanyler og sprøyte.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er på overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.

- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen bør brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

- Før risting kan Gardasil se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Rist den ferdigfylte sprøyten godt før bruk for å danne en suspensjon. Etter grundig risting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller misfarging.
- Pakningen inneholder 2 kanyler av ulik lengde. Velg egnet kanyle ut fra pasientens høyde og vekt for å sikre en intramuskulær (i.m.) injeksjon.
- Fest kanylen ved å vri den med klokken til kanylen er godt festet til sprøyten. Gi hele dosen etter standardprotokoll.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er på overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen bør brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon:

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

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2006
 Dato for siste fornyelse: 27. juli 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

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

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i

markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
TEKST PÅ ESKEN**

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon – enkeltdose hetteglass pakning med 1, 10, 20

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot humant papillomavirus [Type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder:
HPV type 6 L1-protein 20 µg
HPV type 11 L1-protein 40 µg
HPV type 16 L1-protein 40 µg
HPV type 18 L1-protein 20 µg

adsorbert på amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80, boraks, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon.
1 hetteglass til engangsbruk, 0,5 ml,
10 hetteglass til engangsbruk på 0,5 ml hver.
20 hetteglass til engangsbruk på 0,5 ml hver.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær (i.m.) bruk.
Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER
TEKST PÅ HETTEGLASS**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose, 0,5 ml

6. ANNET

MSD

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
TEKST PÅ YTTERESKEN**

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon – ferdigfylt sprøyte uten kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot humant papillomavirus [Type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder:
HPV type 6 L1-protein 20 µg
HPV type 11 L1-protein 40 µg
HPV type 16 L1-protein 40 µg
HPV type 18 L1-protein 20 µg

adsorbert på amorft aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80, boraks, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
1 dose, 0,5 ml ferdigfylt sprøyte uten kanyle.
10 enkeltdoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter uten kanyler.
20 enkeltdoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter uten kanyler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær (i.m.) bruk.
Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
TEKST PÅ YTTERESKEN**

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon – ferdigfylt sprøyte med én kanyle, pakning med 1, 10, 20

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot humant papillomavirus [Type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder:
HPV type 6 L1-protein 20 µg
HPV type 11 L- protein 40 µg
HPV type 16 L1-protein 40 µg
HPV type 18 L1-protein 20 µg

adsorbert på amorft aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80, boraks, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
1 dose, 0,5 ml ferdigfylt sprøyte med én kanyle
10 enkeltdoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter med én kanyle til hver sprøyte
20 enkeltdoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter med én kanyle til hver sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær (i.m.) bruk.
Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
TEKST PÅ YTTERESKEN**

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon – ferdigfylt sprøyte med to nåler, pakning med 1, 10, 20

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot humant papillomavirus [Type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder:
HPV type 6 L1-protein 20 µg
HPV type 11 L1-protein 40 µg
HPV type 16 L1-protein 40 µg
HPV type 18 L1-protein 20 µg

adsorbert på amorft aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,225 mg Al).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80, boraks, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
1 dose, 0,5 ml ferdigfylt sprøyte med to kanyler
10 enkeltdoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter med to kanyler til hver sprøyte.
20 enkeltdoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter med to kanyler til hver sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær (i.m.) bruk.
Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Etikettekst på ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose, 0,5 ml.

6. ANNET

MSD

**B. PAKNINGSVEDLEGG
(HETTEGLASS)**

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon

Vaksine mot humant papillomavirus [Type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt vaksineres, fordi det inneholder viktig informasjon for deg eller barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gardasil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil
3. Hvordan Gardasil brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gardasil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gardasil er og hva det brukes mot

Gardasil er en vaksine. Vaksinasjon med Gardasil er ment å beskytte mot sykdommer som forårsakes av humant papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 og 18.

Disse sykdommene inkluderer forstadier til kreft i kvinnelige kjønnsorganer (livmorhalsen, ytre kjønnsorganer (vulva og vagina), forstadier til kreft i endetarmen, kjønnsvorter hos menn og kvinner og livmorhals- og endetarmkreft. HPV-type 16 og 18 er ansvarlig for ca. 70 % av tilfellene av livmorhalskreft, ca. 75-80 % av tilfellene av endetarmkreft, ca. 70 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og ca. 80 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i endetarmen. HPV-type 6 og 11 er ansvarlig for ca. 90 % av tilfellene av kjønnsvorter.

Gardasil er beregnet til å forebygge disse sykdommene. Vaksinen brukes ikke til å behandle HPV-relaterte sykdommer. Gardasil har ingen effekt hos personer som allerede har en vedvarende infeksjon eller sykdom forbundet med en av HPV-typene i vaksinen. Hos personer som allerede er smittet av en eller flere HPV typer som inngår i vaksinen, kan imidlertid Gardasil beskytte mot sykdommer som forbindes med de andre HPV-typene i vaksinen.

Gardasil kan ikke forårsake de sykdommene den beskytter mot.

Gardasil danner type-spesifikke antistoffer og er i kliniske forsøk vist å forebygge HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterte sykdommer hos kvinner i alderen 16-45 år og hos menn i alderen 16-26 år. Vaksinen setter også igang dannelse av typespesifikke antistoffer hos barn og ungdom i alderen 9-15 år.

Gardasil skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil

Gardasil skal ikke gis hvis:

- du eller barnet ditt er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i Gardasil (oppført under «hjelpesoffer»- se pkt. 6).
- du eller barnet ditt har utviklet en allergisk reaksjon etter en dose Gardasil.
- du eller barnet ditt har sykdom med høy feber. Lett feber eller øvre luftveisinfeksjon (f.eks. forkjølelse) er imidlertid i seg selv ingen grunn til å utsette vaksinasjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjon dersom du eller barnet ditt

- har en blødningssykdom (en sykdom som gjør at du blør mer enn normalt), for eksempel hemofili.
- har svekket immunsystem, for eksempel pga. en genetisk defekt, HIV-infeksjon eller legemidler som påvirker immunsystemet.

Besvimelse, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe (hovedsakelig hos ungdom) etter et nålestikk. Du må derfor fortelle legen eller sykepleieren hvis du har besvimt i forbindelse med en tidligere injeksjon.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Gardasil beskytter 100 % av alle som får vaksinen.

Gardasil beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

Gardasil beskytter ikke mot andre sykdommer som ikke forårsakes av humant papillomavirus.

Vaksinasjon er ikke en erstatning for regelmessig screening for livmorhalskreft. Du må fortsatt følge legens anvisninger om celleprøve (utstryk fra livmorhalsen/Pap-test) og forebyggende og beskyttende tiltak.

Andre viktige opplysninger du eller barnet ditt bør vite om Gardasil

Langsiktige oppfølgingsstudier er utført for å bestemme varigheten av beskyttelsen. Behovet for en ekstra dose (booster) er ikke fastslått.

Andre legemidler eller vaksiner og Gardasil

Gardasil kan gis sammen med en hepatitt B-vaksine eller med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus/stivkrampe (T) med enten pertussis/kikhoste [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dTap-, dT-IPV-, dTap-IPV-vaksiner) på et annet injeksjonssted (et annet sted på kroppen, f.eks. den andre armen eller benet) i løpet av samme besøk.

Det er ikke sikkert at Gardasil har optimal effekt dersom:

- den brukes samtidig med legemidler som undertrykker immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke bruk av orale prevensjonsmidler (f.eks. p-piller) eller andre prevensjonsmidler den beskyttende effekten som ble oppnådd med Gardasil.

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Gardasil kan gis til kvinner som ammer eller har planer om å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Gardasil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Gardasil brukes

Gardasil gis som en injeksjon av legen. Gardasil er beregnet til ungdom og voksne, fra 9 år og eldre.

Dersom du er mellom 9 og 13 år gammel

Gardasil kan gis i henhold til en vaksinasjonsplan med 2 doser:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon

Dersom den andre dosen gis tidligere enn 6 måneder etter den første dosen skal det gis en tredje dose.

Alternativt kan Gardasil gis i henhold til en vaksinasjonsplan med 3 doser:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon

Den andre dosen bør gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

Dersom du er 14 år eller eldre

Gardasil skal gis i henhold til en vaksinasjonsplan med 3 doser:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon

Den andre dosen bør gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

Det anbefales at de som har fått første dose Gardasil fullfører vaksinasjonsplanen med Gardasil.

Gardasil vil gis som injeksjon gjennom huden og inn i muskelen (fortrinnsvis muskelen i overarmen eller låret).

Vaksinen må ikke blandes i samme sprøyte med andre vaksiner eller oppløsninger.

Dersom du har glemt en dose med Gardasil

Dersom du går glipp av en avtalt injeksjon, vil legen bestemme når den manglende dosen skal gis. Det er viktig at du følger legens eller sykepleierens anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du snakke med legen. Når Gardasil gis som din første dose, bør vaksinasjonen fullføres med Gardasil, og ikke med en annen HPV-vaksine.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Gardasil:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet, inkludert: smerter, hevelse og rødme. Det ble også observert hodepine.

Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet, inkludert: blåmerke, kløe, smerter i armen. Det er også rapportert om feber og kvalme.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): klump (knute) på injeksjonsstedet.

Sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 1 000 personer): elveblest (urticaria).

Svært sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 000 personer): pustevansker (bronkospasme) er rapportert.

Da Gardasil ble gitt med en kombinert boostervaksine mot difteri, tetanus/stivkrampe, pertussis/kikhoste [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] på samme tidspunkt, oppsto det mer hodepine og hevelse på injeksjonsstedet.

Bivirkninger som er rapportert ved bruk etter markedsføring omfatter:

Besvimelse, iblant etterfulgt av skjelving eller stivhet, er rapportert. Selv om slike besvimelseshendelser er uvanlige, skal pasienter observeres i 15 minutter etter at de mottar HPV-vaksinen.

Allergiske reaksjoner som kan omfatte pustevansker, hvesende pust (bronkospasme), elveblest og utslett er rapportert. Noen av disse reaksjonene har vært alvorlige.

I likhet med andre vaksiner er bivirkninger rapportert under generell bruk: oppsvulmede kjertler (nakken, armhulene eller lysken); muskelsvakhet, unormale følelsesforannelser, prikking i armene, beina og overkroppen eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akutt disseminert encefalomyelitt); svimmelhet, brekninger, leddsmerter, muskelverk, unormal tretthet eller svakhet, feberfrysninger, generell uvelhet, økt tendens til blødninger eller blåmerker og hudinfeksjon på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gardasil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og ytteremballasjen (etter EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gardasil

Virkestoffer er: høyrenset ikke-infeksiøst protein fra hver av de humane papillomavirus-typene (6, 11, 16 og 18).

1 dose (0,5 ml) inneholder ca.:

Humant papillomavirus ¹ Type 6 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 11 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram

Humant papillomavirus ¹ Type 16 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 18 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Humant papillomavirus = HPV.

² L1-protein i form av viruslignende partikler produsert i gjærceller *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1 895) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorbert på amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,225 milligram Al).

Amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat er tilsatt som adjuvans i denne vaksinen. Adjuvans er substanser som tilsettes i visse vaksiner for å oppnå en raskere, forbedret og/eller forlenget beskyttende effekt av vaksinen.

Hjelpestoffer er:

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80 (E433), boraks (E285) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Gardasil ser ut og innholdet i pakningen

1 dose Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 0,5 ml.

Før risting kan Gardasil se ut som en klar væske med hvitt bunnfall. Etter grundig risting er det en hvit, uklar væske.

Gardasil fås i pakninger på 1, 10 eller 20 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vaksinen er ferdig til bruk. Fortynning eller rekonstituering er ikke nødvendig. Hele den anbefalte vaksinedosen må benyttes. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

Ristes godt før bruk. Grundig risting umiddelbart før vaksinen gis er nødvendig for å opprettholde suspensjon i vaksinen.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast legemidlet dersom du ser partikler eller misfarging.

**B PAKNINGSVEDLEGG
(FERDIGFYLTE SPRØYTER)**

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot humant papillomavirus [Type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbert)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt vaksineres, fordi det inneholder viktig informasjon for deg eller barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gardasil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil
3. Hvordan Gardasil brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gardasil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gardasil er og hva det brukes mot

Gardasil er en vaksine. Vaksinasjon med Gardasil er ment å beskytte mot sykdommer som forårsakes av humant papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 og 18.

Disse sykdommene inkluderer forstadier til kreft i kvinnelige kjønnsorganer (livmorhalsen, ytre kjønnsorganer (vulva og vagina), forstadier til kreft i endetarmen, kjønnsvorter hos menn og kvinner og livmorhals- og endetarmkreft. HPV-type 16 og 18 er ansvarlig for ca. 70 % av tilfellene av livmorhalskreft, ca. 75-80 % av tilfellene av endetarmkreft, ca. 70 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og ca. 80 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i endetarmen. HPV-type 6 og 11 er ansvarlig for ca. 90 % av tilfellene av kjønnsvorter.

Gardasil er beregnet til å forebygge disse sykdommene. Vaksinen brukes ikke til å behandle HPV-relaterte sykdommer. Gardasil har ingen effekt hos personer som allerede har en vedvarende infeksjon eller sykdom forbundet med en av HPV-typene i vaksinen. Hos personer som allerede er smittet av en eller flere HPV typer som inngår i vaksinen, kan imidlertid Gardasil beskytte mot sykdommer som forbindes med de andre HPV-typene i vaksinen.

Gardasil kan ikke forårsake de sykdommene den beskytter mot.

Gardasil danner type-spesifikke antistoffer og er i kliniske forsøk vist å forebygge HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterte sykdommer hos kvinner i alderen 16-45 år og hos menn i alderen 16-26 år. Vaksinen setter også i gang dannelse av typespesifikke antistoffer hos barn og ungdom i alderen 9-15 år.

Gardasil skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil

Gardasil skal ikke gis hvis:

- du eller barnet ditt er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i Gardasil (oppført under «hjelpesoffer»- se pkt. 6).
- du eller barnet ditt har utviklet en allergisk reaksjon etter en dose Gardasil.
- du eller barnet ditt har sykdom med høy feber. Lett feber eller øvre luftveisinfeksjon (f.eks. forkjølelse) er imidlertid i seg selv ingen grunn til å utsette vaksinasjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjon dersom du eller barnet ditt

- har en blødningssykdom (en sykdom som gjør at du blør mer enn normalt), for eksempel hemofili.
- har svekket immunsystem, for eksempel pga. en genetisk defekt, HIV-infeksjon eller legemidler som påvirker immunsystemet.

Besvimelse, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe (hovedsakelig hos ungdom) etter et nålestikk. Du må derfor underrette lege eller sykepleier hvis du har besvimt i forbindelse med en tidligere injeksjon.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Gardasil beskytter 100 % av alle som får vaksinen.

Gardasil beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

Gardasil beskytter ikke mot andre sykdommer som ikke forårsakes av humant papillomavirus.

Vaksinasjon er ikke en erstatning for regelmessig screening for livmorhalskreft. Du må fortsatt følge legens anvisninger om celleprøve (utstryk fra livmorhalsen/Pap-test) og forebyggende og beskyttende tiltak.

Andre viktige opplysninger du eller barnet ditt bør vite om Gardasil

Langsiktige oppfølgingsstudier er utført for å bestemme varigheten av beskyttelsen. Behovet for en ekstra dose (booster) er ikke fastslått.

Andre legemidler eller vaksiner og Gardasil

Gardasil kan gis sammen med en hepatitt B-vaksine eller med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus/stivkrampe (T) med enten pertussis/kikhoste [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dTap-, dT-IPV-, dTap-IPV-vaksiner) på et annet injeksjonssted (et annet sted på kroppen, f.eks. den andre armen eller benet) i løpet av samme besøk.

Det er ikke sikkert at Gardasil har optimal effekt dersom:

- den brukes samtidig med legemidler som undertrykker immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke bruk av orale prevensjonsmidler (f.eks. p-piller) eller andre prevensjonsmidler den beskyttende effekten som ble oppnådd med Gardasil.

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Gardasil kan gis til kvinner som ammer eller har planer om å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Gardasil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Gardasil brukes

Gardasil gis som en injeksjon av legen. Gardasil er beregnet til ungdom og voksne, fra 9 år og eldre.

Dersom du er mellom 9 og 13 år gammel

Gardasil kan gis i henhold til en vaksinasjonsplan med 2 doser:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon

Dersom den andre dosen gis tidligere enn 6 måneder etter den første dosen skal det gis en tredje dose.

Alternativt kan Gardasil gis i henhold til en vaksinasjonsplan med 3 doser:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon

Den andre dosen bør gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

Dersom du er 14 år eller eldre

Gardasil skal gis i henhold til en vaksinasjonsplan med 3 doser:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon

Den andre dosen bør gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

Det anbefales at de som har fått første dose Gardasil fullfører vaksinasjonsplanen med Gardasil.

Gardasil vil gis som injeksjon gjennom huden og inn i muskelen (fortrinnsvis muskelen i overarmen eller låret).

Vaksinen må ikke blandes i samme sprøyte med andre vaksiner eller oppløsninger.

Dersom du har glemt en dose med Gardasil

Dersom du går glipp av en avtalt injeksjon, vil legen bestemme når den manglende dosen skal gis. Det er viktig at du følger legens eller sykepleierens anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du snakke med legen. Når Gardasil gis som din første dose, bør vaksinasjonen fullføres med Gardasil, og ikke med en annen HPV-vaksine.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Gardasil:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet, inkludert: smerter, hevelse og rødme. Det ble også observert hodepine.

Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet, inkludert: blåmerke, kløe, smerter i armen. Det er også rapportert om feber og kvalme.

Mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): klump (knute) på injeksjonsstedet.

Sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 1 000 personer): elveblest (urticaria).

Svært sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 000 personer): pustevansker (bronkospasme) er rapportert.

Da Gardasil ble gitt med en kombinert boostervaksine mot difteri, tetanus/stivkrampe, pertussis/kikhoste [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] på samme tidspunkt, oppsto det mer hodepine og hevelse på injeksjonsstedet.

Bivirkninger som er rapportert ved bruk etter markedsføring omfatter:

Besvimelse, iblant etterfulgt av skjelving eller stivhet, er rapportert. Selv om slike besvimelseshendelser er uvanlige, skal pasienter observeres i 15 minutter etter at de mottar HPV-vaksinen.

Allergiske reaksjoner som kan omfatte pustevansker, hvesende pust (bronkospasme), elveblest og utslett er rapportert. Noen av disse reaksjonene har vært alvorlige.

I likhet med andre vaksiner er bivirkninger rapportert under generell bruk: oppsvulmede kjertler (nakken, armhulene eller lysken); muskelsvakhet, unormale følelsesforannelser, prikking i armene, beina og overkroppen eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akutt disseminert encefalomyelitt);, svimmelhet, bråkninger, leddsmerte, muskelverk, unormal tretthet eller svakhet, feberfrysninger, generell uvelhet, økt tendens til blødninger eller blåmerker og hudinfeksjon på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gardasil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på sprøyteetiketten og ytteremballasjen (etter EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gardasil

Virkestoffer er: høyrenset ikke-infeksiøst protein fra hver av de humane papillomavirus-typene (6, 11, 16 og 18).

1 dose (0,5 ml) inneholder ca.:

Humant papillomavirus ¹ Type 6 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 11 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram

Humant papillomavirus ¹ Type 16 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
Humant papillomavirus ¹ Type 18 L1-protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Humant papillomavirus = HPV.

² L1-protein i form av viruslignende partikler produsert i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1 895)) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorbert på amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,225 milligram Al).

Amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat er tilsatt som adjuvans i denne vaksinen. Adjuvans er substanser som tilsettes i visse vaksiner for å oppnå en raskere, forbedret og/eller forlenget beskyttende effekt av vaksinen.

Hjelpestoffer er:

Natriumklorid, histidin, polysorbat 80 (E433), boraks (E285) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Gardasil ser ut og innholdet i pakningen

1 dose Gardasil injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 0,5 ml.

Før risting kan Gardasil se ut som en klar væske med hvitt bunnfall. Etter grundig risting er det en hvit, uklar væske.

Gardasil fås i pakninger på 1, 10 eller 20 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

- Gardasil leveres klar til bruk i en ferdigfylt sprøyte til intramuskulær (i.m.) injeksjon, fortrinnsvis i deltoideområdet på overarmen.
- Hvis pakningen inneholder 2 kanyler av ulik lengde, skal passende kanylen velges ut i fra pasientens størrelse og vekt for å sikre i.m. injeksjon.
- Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikulært materiale og misfarging før bruk. Kast legemidlet hvis det oppdages partikler eller misfarging. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

Ristes godt før bruk. Fest kanylen ved å vri den med klokken til kanylen er godt festet til sprøyten. Gi hele dosen etter standard protokoll.