

**VEDLEGG I  
PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silgard injeksjonsvæske, suspensjon  
Silgard 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 <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup> Humant papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1 protein i form av viruslignende partikler produsert i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

<sup>3</sup> adsorbert på amorft aluminium hydroksyfosfatadjuvans (0,225 mg/ml an Al).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Silgard injeksjonsvæske, suspensjon  
Silgard injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Silgard er en vaksine for bruk fra 9 år 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.

Bruk av Silgard skal følge offentlige anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Personer i alderen 9 til 13 år*

Silgard 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 Silgard 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*

Silgard 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.

Silgard skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Silgard 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 Silgard, fullfører vaksinasjonsplanen med Silgard (se pkt. 4.4).

Behovet for boosterdose er ennå ikke avklart.

#### Administrasjonsmåte

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

Silgard må ikke injiseres intravaskulært. Hverken subkutan eller intradermal administrasjon har blitt studert. Disse administrasjonsmetodene anbefales derfor ikke (Se pkt. 6.6).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

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

Administrasjon av Silgard 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 Advarer og forsiktighetsregler**

Beslutningen om å vaksinere en enkelt person bør ta i betraktning risikoen for tidligere HPV-eksponering og den potensielle nytte av vaksinasjon.

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 toniske/kloniske bevegelser i armer og ben under restitusjon. Vaksinerte personer skal derfor observeres i ca. 15 minutter etter administrasjon 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 Silgard fører til beskyttelse hos alle som får vaksinen.

Silgard 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.

Silgard er kun beregnet for profylaktisk bruk og har ingen effekt på aktiv HPV-infeksjon eller etablert klinisk sykdom. Silgard har ikke vist å ha en terapeutisk effekt. Vaksinen er derfor ikke indisert som behandling av cervixcancer, høygradige cervix-, vulva- og vaginaldysplastiske 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 Silgard beskytte mot lesjoner forårsaket av denne typen (se pkt. 5.1).

Ved bruk av Silgard 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 cervixscreeningundersøkelse. Ingen vaksine er 100 % effektiv og Silgard 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 immunogenisitet 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 må 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.

Det pågår nå langsiktige oppfølging studier 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 vaksinerings med Silgard. Derfor er det viktig at samme vaksine forskrives for hele doseregimet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

##### Bruk sammen med andre vaksiner

Brak av Silgard samtidig (men for vaksiner som skal injiseres satt på forskjellige injeksjonssteder) med vaksine mot hepatitt B (rDNA) forstyrret ikke immunresponsen på HPV-typer i vaksinen. Andel med beskyttende antistoff (prosentandel personer som oppnådde et beskyttende nivå av anti-HBs,  $\geq 10$  mIE/ml) var upåvirket (96,5 % når vaksinene var gitt samtidig og 97,5 % for vaksine mot hepatitt B (rDNA) gitt alene). Anti-HBs geometriske middelerdi titer var lavere når vaksinene var gitt samtidig, men den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent.

Silgard 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) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaksiner) uten signifikant interferens med antistoffrespons mot noen av komponentene i hver av vaksinene. Men, en trend til lavere anti-HPV GMT ble observert i gruppen

med samtidig administrasjon. 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 Silgard (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av Silgard 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 Silgard 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 Silgard.

### **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 3819 kvinner (vaksine = 1894 vs. placebo = 1925) minst ett svangerskap. Det var ingen signifikante forskjeller i typer avvik eller andel svangerskap med negativt resultat hos personer som fikk Silgard og personer som fikk placebo. Disse dataene som omhandler gravide kvinner (over 1000 eksponerte tilfeller) antyder ingen misfannelser eller toksisitet hos foster/neonatal toksisitet.

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

#### Amming

Hos ammende mødre som ble gitt Silgard eller placebo i vaksinasjonsperioden i de kliniske studiene, var frekvensen av bivirkninger hos moren og det døende 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.

Silgard kan derfor brukes til mødre som ammer.

#### Fertilitet

Dyrestudier indikerte 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 rott (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**

#### **A. Oppsummering av sikkerhetsprofil**

I 7 kliniske studier (6 placebokontrollerte), ble Silgard 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) var brukt i overvåking i 14 dager etter hver injeksjon med Silgard eller placebo. Av de personene 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 Silgard, 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.

## B. 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. Bivirkningsfrekvensen 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 Silgard 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 administrasjon av Silgard fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

| Organklassesytem                                          | Frekvens      | Bivirkninger                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                       | Ikke kjent    | Celulitter 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 <sup>1</sup> *, 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 følelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | På injeksjonsstedet: erytem, smerter, hovenhet                                                                                                    |
|                                                           | Vanlige       | Pyreksi<br>På injeksjonsstedet: hematoma, pruritus                                                                                                |
|                                                           | Ikke kjent    | Asteni*, frysninger*, tretthet*, uvelhet*                                                                                                         |

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

<sup>1</sup> Under kliniske forsøk ble svimmelhet observert som en vanlig bivirkning hos kvinner. Hos menn ble ikke svimmelhet observert i større frekvens hos de som fikk vaksine, sammenliknet med placebogruppen.

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

### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Svært sjeldne: bronkospasme.

#### Hud- og underhudssykdommer:

Sjelden: urticaria.

Ni tilfeller (0,06 %) av urticaria ble rapportert i Silgard-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 Silgard og 13 617 personer som fikk placebo, ble det rapportert 39 tilfeller av uspesifikk artritt/artropati, 24 i Silgard-gruppen og 15 i placebo-gruppen.

I en klinisk studie av totalt 843 friske unge menn og kvinner i alderen 11–17 år, viste administrasjon av den første dosen med Silgard 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 administrasjon. 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 Silgard.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Virusvaksine, ATC-kode: J07BM01.

#### *Virkningsmekanisme*

Silgard er en ikke-infeksiøs 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 beskyttelse effekten 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 (cervixcancer) 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 (cervixcancer).

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 Silgard 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 Silgard hos kvinner i alderen 16 til 26 år ble vurdert i 4 placebokontrollerte, dobbeltblinde, randomiserte fase II og III kliniske studier som inkluderte totalt 20 541 kvinner, som ble vaksinert uten prescreening for å sjekke om 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 cervixcancer (Protokoll 013, Future I), HPV 16- eller 18-relaterte CIN 2/3, AIS og cervixcancer (Protokoll 013, Future II), vedvarende infeksjon og sykdom med HPV 6-, 11-, 16- eller 18, (Protokoll 007) og vedvarende infeksjon med HPV 16 (Protokoll 005). Primæranalyse for beskyttelseseffekt, når det gjelder HPV-vaksinetypene (HPV 6, 11, 16 og 18), ble utført i ”per-protocol-efficacy” (PPE)-populasjonen (n=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. Silgard 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 cervixcancer.

I langtids-oppfølgingss Studien av protokoll 015 ble 2 084 kvinner fra 16 til 23 år, som var vaksinert med Silgard i basiss Studien fulgt. I PPE-populasjonen ble ingen tilfeller av HPV-sykdom (HPV-type 6/11/16/18-relatert høygradig CIN) observert opp til ca. 12 år. I denne studien ble det statistisk vist en varig beskyttelse på ca. 10 år.

##### Beskyttelseseffekt blant kvinner naive til relevante HPV-vaksine type(r)

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

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

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

Tabell 2: Analyse av beskyttelseeffekt av Silgard mot høygradige cervixlesjoner i PPE-populasjonen

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

- beskyttelseeffekten av Silgard mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert CIN 1 95,9 % (95 % KI: 91,4, 98,4),
- beskyttelseeffekten av Silgard mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % KI: 92,3, 98,2),
- beskyttelseeffekten av Silgard mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relatert VIN2/3 og VaIN 2/3 var henholdsvis 100 % (95 % KI: 67,2, 100) og 100 % (95 % KI: 55,4, 100),
- beskyttelseeffekten av Silgard mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterte kjønnsvorter var 99,0 % (95 % KI: 96,2, 99,9).

I Protokoll 012 var beskyttelseeffekten av Silgard 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 beskyttelseeffekten mot HPV 16 100,0 % (95 %, KI: 93,9, 100,0) og 100,0 % (95 % KI: 79,9, 100,0) for HPV 18.

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

Det var ingen bevis på beskyttelse mot sykdom forårsaket av vaksine-HPV-typer som kvinnene var ikke 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-vaksinetypene.

#### Beskyttelseeffekt 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 som startet telling av tilfeller 1 måned etter første dosen. 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: Effekt av Silgard på høygradig cervixlesjoner i den modifiserte ITT-populasjonen som inkluderte kvinner uansett HPV-status ved inklusjon i studiene

|                                                        | Silgard          | Placebo          | % beskyttelses-effekt** ved 2 år (95 % KI) | Silgard          | Placebo          | % beskyttelses-effekt** ved studieslutt (95 % KI) |
|--------------------------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------|
|                                                        | Antall tilfeller | Antall tilfeller |                                            | Antall tilfeller | Antall tilfeller |                                                   |
|                                                        | Antall personer* | Antall personer* |                                            | Antall personer* | Antall personer* |                                                   |
| <b>HPV 16- eller HPV 18-relatert CIN 2/3 eller AIS</b> | 122<br>9831      | 201<br>9896      | 39,0<br>(23,3, 51,7)                       | 146<br>9836      | 303<br>9904      | 51,8<br>(41,1, 60,7)                              |
| <b>HPV 16/18-relatert CIN 3</b>                        | 83<br>9831       | 127<br>9896      | 34,3<br>(12,7, 50,8)                       | 103<br>9836      | 191<br>9904      | 46,6<br>(31,0, 57,9)                              |
| <b>HPV 16/18-relatert AIS</b>                          | 5<br>9831        | 11<br>9896       | 54,3<br>(<0, 87,6)                         | 6<br>9836        | 15<br>9904       | 60,0<br>(<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-relatert endepunkt), 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: 57,6, 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 antydte CIN på dag 1. Blant kvinner med en unormal Pap-test på dag 1 og som var naive til de relevante HPV-vaksinetyperne på dag 1, forble effekten av vaksinen høy. Blant kvinner med en unormal Pap-test på dag 1 og som allerede var infisert med de relevante HPV-vaksinetyperne på dag 1, ble ingen vaksineeffekt observert.

#### Beskyttelse mot den generelle belastningen av cervix-HPV-lidelser hos kvinner på 16-26 år.

Silgards effekt mot den totale risikoen for cervix-HPV-lidelser (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 Silgard forekomsten av CIN 2/3 eller AIS forårsaket av vaccine- eller ikke-vaccine-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 Silgard ikke påvirker utviklingen av infeksjoner eller lidelser som allerede er til stede ved vaksinasjonstidspunktet.

#### Effekt på cervix-terapi-prosedyrer

Silgards effekt på antallet cervix-terapi-prosedyrer, uavhengig av kausale HPV-typer, ble evaluert hos de 18 150 personene som deltok i protokoll 007, protokoll 013 og 015. For den HPV-naive populasjonen (naiv til 14 vanlige HPV-typer og har en negativ pap test ved dag 1) reduserte Silgard andelen kvinner som ble behandlet med cervix-terapi-prosedyre (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 Silgard 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-typer, ble statistisk signifikans kun oppnådd for HPV 31.

Tabell 4: Resultater for CIN 2/3 eller AIS i typespesifikke HPV-naive populasjoner<sup>†</sup> (sluttresultater)

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

<sup>†</sup> Studiene ble ikke foretatt for å bedømme beskyttelseseffekten mot sykdommer forårsaket av enkeltstående HPV-typer.

<sup>‡</sup> Beskyttelseseffekten var basert på reduksjoner i HPV 31-relatert CIN 2/3 eller AIS

<sup>§</sup> Beskyttelseseffekten var basert på reduksjoner i HPV 31-, 33-, 52-, og 58-relatert CIN 2/3 eller AIS

<sup>||</sup> Inkludert de analyse-identifiserte ikke-vaksine-HPV-typer 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, og 59.

## Beskyttelseseffekt hos kvinner mellom 24 og 45 år

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

Det primære endepunktet for beskyttelseseffekt 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 cervixcancer. 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 Silgard 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).

#### Beskyttelseseffekt hos kvinner naive til relevante HPV-vaksintype(r)

Primær analysene for beskyttelseseffekt, ble foretatt i ”per-protocol efficacy” (PPE) populasjonen (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 beskyttelseseffekt startet etter måned 7. Totalt var 67 % av personene naive (PCR-negative og antistoffnegative) til alle 4 HPV-typene ved inkludering.

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

Beskyttelseseffekten av Silgard mot kombinert insidens av HPV 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og cervixcancer, var 84,7 % (95 % KI: 67,5, 93,7).

#### Beskyttelseseffekt 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 det ble startet telling av antall tilfelle for på dag 1. Denne populasjonen er tilnærmet lik den samlede populasjonen av kvinner med hensyn til prevalens av HPV-infeksjon eller sykdom ved inkludering i studien.

Beskyttelseseffekten av Silgard mot kombinert insidens av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og cervixcancer, var 47,2 % (95 % KI: 35,5, 58,2).

Beskyttelseseffekten av Silgard mot kombinert insidens av HPV 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginallesjoner, alle grader av CIN, AIS og cervixcancer, var 41,6 % (95 % KI 24,3, 55,2).

#### Beskyttelseseffekt hos kvinner (16 til 45 år) med evidens for en tidligere infeksjon med en vaksine HPV-type (seropositiv) som ikke lenger var detekterbar ved vaksinasjon (PCR-negativ)

I post-hoc undersøkelser av personer (som fikk minst én vaksinasjon) med evidens for en tidligere infeksjon med en vaksine HPV-type (seropositiv) som ikke lenger var detekterbar (PCR-negativ) ved vaksinasjonen, var effekten av Silgard med hensyn til å hindre tilstander som følge av tilbakefall av den samme HPV-type, 100 % (95 % KI: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 tilfeller) [n = 2572 fra kombinerte studier på 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. Effekten var 68,2 % (95 % KI: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 tilfeller)[n = 832 fra kombinerte studier på ungdom 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

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

Beskyttelseseffekten av Silgard 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, registrert og vaksinert uten forhåndsscreening for forekomst av HPV-infeksjon. Median oppfølgingstid var 2,9 år.

I en subgruppe på 598 menn (SILGARD = 299; placebo = 299) i protokoll 020, som oppgav selv at de hadde sex med menn (MSM-populasjon), ble effekt 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 befolkningen forøvrig. På befolkningsnivå forventes den totale nytten av vaksinasjon med hensyn til forebygging av analkreft å være svært liten.

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

#### Beskyttelseseffekt hos menn som er naive for relevante HPV-vaksinetyper

Primær analyse av effekt i forhold til HPV-vaksinetyper (HPV 6, 11, 16, 18), ble utført i PPE-populasjonen (per protokoll-effekt) (dvs. alle 3 vaksinasjoner tatt innenfor 1 år etter inklusjon, ingen større protokollavvik og naive for relevant(e) HPV-type(r) fra 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-negative og seronegative) for alle 4 HPV typer 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 per protokoll-populasjonen. Effekt mot PIN-grader 1/2/3 ble ikke påvist.

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

og 20 år

| Endepunkt                                           | Silgard |                  | 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)    |
| PIN1/2/3                                            | 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) fra 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 3,8, 94,5; 3/194 versus 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 mellom 16-26 år under vaksinerings med Silgard 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 registrering 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 SILGARD mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterte ytre kjønnsvorter var 68,1 % (95 % KI: 48,8, 79,3).

Effekten av SILGARD 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 total HPV-sykdomsbyrde hos menn mellom 16 og 26 år

Effekten av Silgard mot total 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 Silgard 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: 40,3, 72,9), da Silgard ikke påvirker infeksjonsforløpet eller sykdom som er til stede ved vaksinasjonsstart.

### Effekt på biopsier og definitive terapiprosedyrer

Effekt av Silgard 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 Silgard andelen av menn ved studieslutt som 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, 56,7) 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.

Immunogenitet av Silgard ble vurdert hos 20132 jenter og kvinner (Silgard n = 10723, placebo n = 9409) mellom 9 og 26 år, 5 417 (Silgard n = 3 109, placebo n = 2 308) gutter og menn mellom 9 og 26 år og 3 819 kvinner mellom 24 og 45 år (Silgard n = 1911, placebo n = 1908).

HPV type-spesifikke immunologiske analyser, "competitive Luminex-based immunoassay" (cLIA), med type-spesifikke standarder ble brukt til å evaluere immunogenitet til hver vaksintype. Denne analysen måler antistoffer mot ett enkelt nøytraliserende epitop for hver individuell HPV-type.

#### Immunrespons mot Silgard 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 Silgard anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV-18, antistoff positive 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 Silgard 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 Silgard, henholdsvis anti-HPV6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- og anti-HPV 18-seropositive innen 1 måned etter dose 3. Silgard induserte høye anti-HPV geometriske middelverdi titer (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 nivåer i placebogruppen som hadde klarert en HPV-infeksjon (anti-HPV positive men HPV PCR negative) var mye lavere enn de anti-HPV nivåer induisert 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 under *Varighet på immunresponsen av Silgard*).

#### Overføring av beskyttelseeffekt-resultatene av Silgard fra kvinner til jenter

En klinisk studie (Protokoll 016) sammenlignet immunogenitet av Silgard hos jenter mellom 10 og 15 år med immunogenitet hos kvinner fra 16 til 23 år. I vaksinegruppen ble 99,1 til 100 % antistoff positive overfor alle vaksinetyper 1 måned etter dose 3.

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 antistofftiter målt med cLIA.

|        | Jenter 9 til 15 år<br>(Protokoll 016 og 018) |                   | Kvinner 16 til 26 år<br>(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- Geometris middelverdi titer i mME/ml (mME = mIU-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 var merkbart høyere hos unge mennesker under 12 år enn hos de som var eldre.

Basert på denne immunogenitet sammenligningen kan man anta at Silgard også har beskyttelseeffekt hos jenter fra 9 til 15 år.

I langtids-oppfølgingssstudien av protokoll 018 ble 369 jenter fra 9 til 15 år under vaksinerings med Silgard 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 Silgard fra menn til gutter

Tre kliniske studier (protokoll 016, 018 og 020) ble brukt til å sammenligne immunogeniteten av Silgard 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 effekt mellom gutter fra 9 til 15 år og menn fra 16 til 26 år (per protokollpopulasjon) basert på titere 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 Silgard også har effekt hos gutter fra 9 til 15 år.

I langtids-oppfølgingsstudien av protokoll 018 ble 326 gutter fra 9 til 15 år under vaksineringsstudie med Silgard 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 (med en oppfølging på 9,9 år).

#### Varighet på immunresponsen av Silgard

En undergruppe av personer inkludert i fase III-studier ble fulgt opp i en langtidsperiode m.h.t. sikkerhet, immunogenitet og effektivitet. Total IgG Lumex 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. Den eksakte varigheten av immunitet etter en 3-dose serie er ikke fastslått og blir nå undersøkt.

Jenter og gutter vaksinert med Silgard 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 i henholdsvis cLIA og IgG LIA 10 år etter vaksinasjon (se tabell 8).

Tabell 8: Langtids immunogenisitetsdata (per protokollpopulasjon) 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 Silgard ved 16 til 23 år i protokoll 015 basisstudie vil bli fulgt opp til 14 år i en forlengelsesstudie. Ni år etter vaksinasjon var 94 %, 96 %, 99 % og 60 % henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive i cLIA og 98 %, 96 %, 100 % og 91 % var henholdsvis anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive i IgG LIA.

Kvinner vaksinert med Silgard 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 Silgard 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 9 år for kvinner fra 16 til 23 år, 10 år for kvinner fra 24 til 45 år og 10 år for menn fra 16 til 26 år.

#### Bevis for immunologisk hukommelse

Bevis på immunologisk hukommelse ble sett hos vaksinerte kvinner som var antistoffpositive mot relevant HPV-type(r) før vaksinasjonen. I tillegg viste en undergruppe av vaksinerte kvinner som fikk en tilleggsdose med Silgard 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 av Silgard har blitt utført hos 126 HIV-smittede personer fra 7 til 12 år (hvorav 96 mottok Silgard). 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 Silgard 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-typene, 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 Silgard (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 Silgard (ved måned 0, 2 og 6).

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

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 26). Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. En undergruppe av studiedeltakere fra gruppen som fikk 2 doser (n = 50) ble fulgt opp 5 år etter vaksinasjon (måned 60 etter dose 1).

Blant jentene som fikk 2 doser av vaksinen, forble 96 %, 100 %, 100 % og 84 % henholdsvis HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 seropositive i cLIA.

Varigheten av beskyttelsen med en injeksjonsplan med 2 doser Silgard er ikke fastslått.

## **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.

Silgard induerte 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, reproduksjonsevne eller fertilitet.

Silgard administrert til hannrotter med full human dose (120 µg total protein) hadde ingen effekt på reproduksjonssystemet, 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid  
L- histidin  
Polysorbat 80  
Natriumborat  
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvant, se pkt. 2.

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Silgard injeksjonsvæske, suspensjon:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.  
Silgard må administreres så snart som mulig etter at den tas ut av kjøleskapet.

Data fra stabilitetsstudier viser at vaksinekomponentene er stabile i 72 timer når de lagres ved temperaturer fra 8 °C til 42 °C. Ved slutten av denne perioden må Silgard enten brukes eller kastes. Disse dataene er kun ment som veiledning for helsepersonell ved tilfeller av midlertidig temperaturavvik.

Silgard injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses. Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Silgard må administreres så snart som mulig etter at den tas ut av kjøleskapet.

Data fra stabilitetsstudier viser at vaksinekomponentene er stabile i 72 timer når de lagres ved temperaturer fra 8 °C til 42 °C. Ved slutten av denne tiden må Silgard enten brukes eller kastes. Disse dataene er kun ment som veiledning for helsepersonell i tilfelle midlertidig temperaturavvik.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Silgard 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.

### Silgard 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

### Silgard injeksjonsvæske, suspensjon:

- Før rysting kan Silgard se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Rystes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig rysting 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 inngangshetteglasset 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.

### Silgard injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

- Før rysting kan Silgard se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Ryst den ferdigfylte sprøyten godt før bruk for å danne en suspensjon. Etter grundig rysting 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 kanyler 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 Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Silgard injeksjonsvæske, suspensjon:

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

Silgard injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

EU/1/06/358/003

EU/1/06/358/004

EU/1/06/358/005

EU/1/06/358/006

EU/1/06/358/007

EU/1/06/358/008

EU/1/06/358/019

EU/1/06/358/020

EU/1/06/358/021

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2006

Dato for siste fornyelse: 20. juli 2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://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 Corp.  
Sumneytown Pike  
P.O.Box 4  
West Point  
PA 19486  
USA

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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.

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNING, VEDLEGG**

#### **A. MERKING**

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

**Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon – enkeltdose hetteglass pakning med 1, 10, 20**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silgard, 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 aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,225 mg Al)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon.

1 endose hetteglass, 0,5 ml,

10 endose hetteglass på 0,5 ml hver.

20 endose hetteglass på 0,5 ml hver.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær (i.m.) bruk.

Rist 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 MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Må 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 Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/358/001 – pakning med 1  
EU/1/06/358/002 – pakning med 10  
EU/1/06/358/018 – pakning med 20

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ 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**

Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon  
i.m. bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose, 0,5 ml.

**6. ANNET**

Merck Sharp & Dohme Ltd

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

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon i en 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, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅNNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær (i.m.) bruk.  
Rist 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 MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Må 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 Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/358/003 – pakning med 1  
EU/1/06/358/004 – pakning med 10  
EU/1/06/358/019 – pakning med 20

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSAVNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:  
SN:  
NN:

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

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon i en 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, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅNNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

1 dose, 0,5 ml ferdigfylt sprøyte med én kanyle

10 endoser, 0,5 ml. ferdigfylte sprøyter med én kanyle til hver sprøyte

20 endoser, 0,5 ml. ferdigfylte sprøyter med én kanyle til hver sprøyte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær (i.m.) bruk.

Rist 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 MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Må 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 Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFISJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ 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 DEN YTRE EMBALLASJE  
TEKST PÅ YTTERESKEN**

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon i en 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, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

1 dose, 0,5 ml ferdigfylt sprøyte med to kanyler

10 endoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter med to kanyler til hver sprøyte.

20 endoser, 0,5 ml ferdigfylte sprøyter med to kanyler til hver sprøyte.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær (i.m.) bruk.

Rist 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 MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Må 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 Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/358/007 – pakning med 1  
EU/1/06/358/008 – pakning med 10  
EU/1/06/358/021 – pakning med 20

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSTIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ 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**

Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte

i.m. bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose, 0,5 ml.

**6. ANNET**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. PAKNINGSVEDLEGG  
(HETTEGLASS)**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Silgard, injeksjonsvæske, suspensjon**

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

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt vaksineres.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Silgard er og hva det brukes mot**

Silgard er en vaksine. Vaksinasjon med Silgard 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 anus, kjønnsvorter hos menn og kvinner og livmorhals- og analkreft. HPV type 16 og 18 er ansvarlig for ca. 70 % av tilfellene av livmorhalskreft, ca. 75-80 % av tilfellene av analkreft, ca. 70 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og ca. 75 % av HPV relaterte forstadier til kreft i anus. HPV type 6 og 11 er ansvarlig for ca. 90 % av tilfellene av kjønnsvorter.

Silgard er beregnet for å forebygge disse sykdommene. Vaksinen brukes ikke til å behandle HPV-relaterte sykdommer. Silgard 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-vaksinetyper, kan imidlertid Silgard beskytte mot sykdommer forbundne med de andre HPV-typene i vaksinen.

Silgard kan ikke forårsake de sykdommene den beskytter mot.

Silgard 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 induserer også dannelse av typespesifikke antistoffer hos barn og ungdom i alderen 9-15 år.

Silgard skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

### **2. Hva du må vite før du får Silgard**

#### **Silgard skal ikke gis hvis:**

- du eller barnet ditt er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i Silgard (oppført under "hjelpesoffer"- under pkt. 6).
- du eller barnet ditt har utviklet en allergisk reaksjon etter en dose Silgard.
- 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**

Rådfør deg 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 en nåleinjeksjon. 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 Silgard beskytter 100 % av alle som får vaksinen.

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

Silgard 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 cervixscreeningundersøkelse (utstryk fra livmorhalsen/Pap-test) og forebyggende- og beskyttelsestiltak.

*Andre viktige opplysninger du eller barnet ditt bør vite om Silgard*

Varighet av beskyttelseseffekt er for tiden ukjent. Langsiktige oppfølgingsstudier pågår for å bestemme om det er behov for en ekstra dose (booster).

### **Andre legemidler eller vaksiner og Silgard**

Silgard kan gis sammen med en hepatitt- B vaksine eller med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [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 Silgard har optimal effekt dersom:

- den brukes samtidig med medisin som undertrykker immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke bruk av orale prevensjonsmidler (e.g. p-piller) eller andre prevensjonsmidler beskyttelseeffekten som ble oppnådd med Silgard.

Rådfør deg 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 og amming**

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

Silgard 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.

## **3. Hvordan Silgard brukes**

Silgard gis som en injeksjon av legen. Silgard er beregnet for ungdom og voksne fra 9 år og eldre.

### **Dersom du er mellom 9 og 13 år gammel**

Silgard 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 Silgard 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. Vennligst snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

#### **Dersom du er 14 år eller eldre**

Silgard 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. Vennligst snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

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

Silgard 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 løsninger.

#### **Dersom du har glemt en dose med Silgard**

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 sykepleiers anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du rådføre deg med legen. Når Silgard gis som din første dose, bør vaksinasjonen fullføres med Silgard, og ikke med en annen HPV-vaccine.

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

#### **4. Mulige bivirkninger**

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

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Silgard:

Svært vanlige (mer enn 1 av 10 pasienter), bivirkninger på injeksjonsstedet inkludert: smerte, hevelse, og rødme. Det ble også observert hodepine.

Vanlige (mer enn 1 av 100 pasienter), bivirkninger på injeksjonsstedet inkludert: blåmerke, kløe, smerte i armen. Det er også rapportert om feber og kvalme.

Sjeldne (færre enn 1 av 1000 pasienter), elveblest (urticaria).

Svært sjeldne (mindre enn 1 av 10 000 pasienter), pustevansker (bronkospasme) er rapportert.

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

*Bivirkninger som er rapportert under markedsført bruk 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 følelsesførmelser, prikking i armer eller beina og overkroppen eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akutt disseminert encefalomyelitt); svimmelhet, brekninger, leddsmarter, muskelverk, unormal tretthet eller svakhet, feberfrysning, generell uvelhet, økt tendens til blødninger eller blåmerker og hudinfeksjon på injeksjonsstedet.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Silgard**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og ytre emballasje (etter EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytre emballasje 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 Silgard**

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

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

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup> Humant Papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1 protein i form av viruslignende partikler produsert i gjærceller *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

<sup>3</sup> adsorbent på amorf aluminium hydroksyfosfatadjuvans (0,225 milligram Al).

Hjelpestoffer er:

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Silgard ser ut og innholdet i pakningen**

1 dose med Silgard injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 0,5 ml.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvelser rettes til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 012 111  
dpoc\_czech\_republic@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

Merck Sharp & Dohme ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
d\_mail@merck.com

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 60 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

S A Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenia**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}**

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

---

**Følgende 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.

Rystes godt før bruk. Grundig rysting umiddelbart før vaksinen gis er nødvendig for å opprettholde vaksine i suspensjon.

Parenterale legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast legemidlet dersom du ser partikler eller det er misfarget.

Utgått markedsføringstillatelse

**B PAKNINGSVEDLEGG  
(FERDIGFYLTE SPRØYTER)**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Silgard, 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.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Silgard er og hva det brukes mot**

Silgard er en vaksine. Vaksinasjon med Silgard 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 anus, kjønnsvorter hos menn og kvinner og livmorhals- og analkreft. HPV type 16 og 18 er ansvarlig for ca. 70 % av tilfellene av livmorhalskreft, ca. 75-80 % av tilfellene av analkreft, ca. 70 % av HPV-relaterte forstadier til kreft i vulva og vagina og ca. 75 % av HPV relaterte forstadier til kreft i anus. HPV type 6 og 11 er ansvarlig for ca. 90 % av tilfellene av kjønnsvorter.

Silgard er beregnet for å forebygge disse sykdommene. Vaksinen brukes ikke til å behandle HPV-relaterte sykdommer. Silgard 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-vaksinetyper, kan imidlertid Silgard beskytte mot sykdommer forbundne med de andre HPV-typene i vaksinen.

Silgard kan ikke forårsake de sykdommene den beskytter mot.

Silgard 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 induserer også dannelse av typespesifikke antistoffer hos barn og ungdom i alderen 9-15 år.

Silgard skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

### **2. Hva du må vite før du får Silgard**

#### **Silgard skal ikke gis hvis:**

- du eller barnet ditt er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller et av de andre innholdsstoffene i Silgard (oppført under "hjelpesoffer"- under pkt. 6).
- du eller barnet ditt har utviklet en allergisk reaksjon etter en dose Silgard.
- 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**

Rådfør deg 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 en nåleinjeksjon. 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 Silgard beskytter 100 % av alle som får vaksinen.

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

Silgard 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 cervixscreeningundersøkelse (utstryk fra livmorhalsen/ Pap-test) og forebyggende og beskyttelsestiltak.

*Andre viktige opplysninger du eller barnet ditt bør vite om Silgard*

Varighet av beskyttelseseffekt er for tiden ukjent. Langsiktige oppfølgingsstudier pågår for å bestemme om det er behov for en ekstra dose (booster).

### **Andre legemidler eller vaksiner og Silgard**

Silgard kan gis sammen med en hepatitt- B vaccine eller med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [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 beinet) i løpet av samme besøk.

Det er ikke sikkert at Silgard har optimal effekt dersom:

- den brukes samtidig med medisiner som undertrykker immunsystemet.

I kliniske studier reduserte ikke bruk av orale prevensjonsmidler (e.g. p-piller) eller andre prevensjonsmidler beskyttelseeffekten som ble oppnådd med Silgard.

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

### **Graviditet og amming**

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

Silgard 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.

## **3. Hvordan Silgard brukes**

Silgard gis som en injeksjon av legen. Silgard er beregnet for ungdom og voksne fra 9 år og eldre.

### **Dersom du er mellom 9 og 13 år gammel**

Silgard 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 Silgard 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. Vennligst snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

### **Dersom du er 14 år eller eldre**

Silgard 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. Vennligst snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

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

Silgard 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 løsninger.

### **Dersom du har glemt en dose med Silgard**

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 sykepleiers anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du rådføre deg med legen. Når Silgard gis som din første dose, bør vaksinasjonen fullføres med Silgard, og ikke med en annen HPV-vaccine.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Silgard:

Svært vanlige (mer enn 1 av 10 pasienter), bivirkninger på injeksjonsstedet inkludert: smerte, hevelse, og rødme. Det ble også observert hodepine.

Vanlige (mer enn 1 av 100 pasienter), bivirkninger på injeksjonsstedet inkludert: blåmerke, kløe, smerte i armen. Det er også rapportert om feber og kvalme.

Sjeldne (færre enn 1 av 1000 pasienter), elveblest (urticaria).

Svært sjeldne (mindre enn 1 av 10 000 pasienter), pustevansker (bronkospasme) er rapportert.

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

*Bivirkninger som er rapportert under markedsført bruk omfatter:*

Besvimelse, iblant etterfulgt av skjelving eller stivhet, er rapportert. Selv om slike besvimeseshendelser 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 følelsesførmelser, prikking i armene, beina og overkroppen eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akutt disseminert encefalomyelitt); svimmelhet, brekninger, leddsmerter, muskelverk, unormal tretthet eller svakhet, feberfrysning, generell uvelhet, økt tendens til blødninger eller blåmerker og hudinfeksjon på injeksjonsstedet.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Silgard

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sprøyten og ytre emballasje (etter EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytre emballasje 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

### Sammenstilling av Silgard

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

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

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup> Humant Papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1 protein i form av viruslignende partikler produserte i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

<sup>3</sup> adsorbent på amorft aluminium hydroksyfosfatadjuvans (0,225 milligram Al).

Hjelpestoffer er:

Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Silgard ser ut og innholdet i pakningen**

1 dose med Silgard injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 0,5 ml.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet og henvendelser rettes til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3717  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44 65 700  
clie@merck.com

**Romania**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}**

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

---

**Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

- Silgard 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.

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