

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Vaccin mot humant papillomvirus [typ 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberat).

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller cirka:

Humant papillomvirus ¹ Typ 6 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram
Humant papillomvirus ¹ Typ 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrogram
Humant papillomvirus ¹ Typ 16 L1 protein ^{2,3}	40 mikrogram
Humant papillomvirus ¹ Typ 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Humant papillomvirus = HPV.

² L1-protein i form av viruslika partiklar framställda i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) med hjälp av rekombinant-DNA-teknik.

³ adsorberat på amorft aluminiumhydroxyfosfatsulfat-adjuvans (225 mikrogram Al).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Före omskakning kan Gardasil se ut som en klar vätska med en vit fällning. Efter noggrann omskakning blir det en vit, grumlig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gardasil är ett vaccin för prevention av premaligna genitala cellförändringar (cervix, vulva och vagina), cervixcancer och externa genitala vårtor (condyloma acuminata) orsakade av humant papillomvirus (HPV) typ 6, 11, 16 och 18 (se avsnitt 5.1).

Indikationen är baserad på visad effekt av Gardasil hos vuxna kvinnor 16 till 26 år gamla och visad immunogenicitet av Gardasil hos 9 till 15 år gamla barn och ungdomar. Skyddseffekt har inte utvärderats hos män (se avsnitt 5.1)

Gardasil bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den primära vaccinationsserien består av 3 separata doser om 0,5 ml som ges enligt följande schema; 0, 2, 6 månader.

Om ett alternativt vaccinationsschema måste användas, bör den andra dosen ges minst en månad efter den första dosen och den tredje dosen ges minst 3 månader efter den andra dosen. Alla tre doser bör ges inom en 1-årsperiod.

Behov av påfyllnadsdos är inte fastställt.

Barn: Det finns ingen erfarenhet av användning av Gardasil hos barn under 9 års (se avsnitt 5.1).

Vaccinet ges som intramuskulär injektion, helst i deltoideusområdet på överarmen eller lårets anterolaterala del.

Gardasil får ej injiceras intravaskulärt. Varken subkutan, eller intradermal administrering har studerats. Dessa administreringssätt rekommenderas inte (se avsnitt 6.6).

Det rekommenderas att individer som får en första dos av Gardasil fullföljer 3-dosvaccinationsserien med Gardasil (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne.

Individer som utvecklar symptom som tyder på överkänslighet efter administrering av en dos Gardasil bör ej ges fler doser av Gardasil.

Administrering av Gardasil bör senareläggas hos individer med akut svår febersjukdom. Lindrig infektion såsom mild övre luftvägsinfektion eller lindrig feber, utgör däremot inte en kontraindikation för immunisering.

4.4 Varningar och försiktighet

Som för alla injicerbara vacciner bör adekvat medicinsk utrustning finnas lätt tillgänglig för de sällsynta fall av anafylaktisk reaktion som kan uppträda efter administrering av vaccinet.

Synkope (svimning) kan uppträda efter all vaccination, särskilt hos ungdomar och unga vuxna. Synkope, ibland i associerat med fall, har inträffat efter vaccination med Gardasil (se avsnitt 4.8). Därför bör den vaccinerade patienten observeras noggrant under cirka 15 minuter efter vaccination med Gardasil.

Som med alla vacciner är det inte säkert att vaccination med Gardasil ger avsedd skyddseffekt hos alla individer.

Gardasil skyddar bara mot de sjukdomar som orsakas av HPV-typerna 6, 11, 16 och 18 samt i begränsad utsträckning mot sjukdomar orsakade av vissa relaterade HPV-typer (se avsnitt 5.1). Lämpliga förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även i fortsättningen tillämpas.

Gardasil är endast avsett för profylaktisk användning och har ingen effekt på aktiva HPV-infektioner eller etablerad klinisk sjukdom. Gardasil har inte visats ha terapeutisk effekt. Vaccinet är därför inte avsett för behandling av cervixcancer, höggradiga dysplastiska lesioner i cervix, vulva och vagina eller genitala vårtor. Vaccinet är inte heller avsett att förhindra progression av andra etablerade HPV-relaterade lesioner.

Gardasil förhindrar inte cellförändringar orsakade av en i vaccinet ingående HPV-typ hos kvinnor som redan är infekterade med den HPV-typen vid tidpunkten för vaccination (se avsnitt 5.1)

Användning av Gardasil hos vuxna kvinnor ska ta hänsyn till variationen i förekomst av HPV-typer i olika geografiska områden. I den kliniska prövningen på vuxna kvinnor (i åldern 24 till 45 år) observerades ingen statistiskt signifikant vaccineffekt efter 2,2 års uppföljning i den fullständiga analysserien som inkluderar kvinnor oavsett HPV-status vid studiestart (se avsnitt 5.1). Beslutet att vaccinera en enskild kvinna i åldern 27 till 45 år ska ta hänsyn till risken för att hon tidigare har exponerats för HPV och den möjliga nytta hon har av vaccination.

Vaccination ersätter inte rutinmässig cervixscreening. Eftersom inget vaccin är 100% effektivt och Gardasil ej ger skydd mot alla HPV-typer, ej heller mot pågående HPV-infektioner, förblir rutinmässig

cervixscreening mycket viktigt och bör följa lokala rekommendationer.

Det finns inga data från användning av Gardasil hos individer med nedsatt immunförsvar. Adekvat svar efter vaccinering kan utebli hos personer med nedsatt immunförsvar oavsett om det beror på användningen av potent immunosuppressiv terapi, genetisk defekt, infektion med humant immunbristvirus (HIV) eller andra orsaker.

Vaccinet skall ges med försiktighet till personer med trombocytopeni eller någon koagulationssjukdom eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering hos dessa individer.

Skyddets varaktighet är för närvarande inte känd. Bibehållen skyddseffekt har setts i upp till 4,5 år efter att 3-dos-serien avslutats. Studier med långtidsuppföljning pågår (se avsnitt 5.1).

Det finns inga säkerhets-, immunogenicitets- eller effektdata som stödjer Gardasils utbytbarhet med andra HPV-vacciner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I samtliga kliniska studier har individer som tidigare fått immunoglobulin eller blodbaserade produkter under de 6 månaderna som föregick den första vaccindosen uteslutits.

Användning med andra vacciner

Samtidig administrering av Gardasil och rekombinant hepatit B-vaccin (men, för injicerade vacciner, på olika injektionsställen) interfererade inte med immunsvaret för de aktuella HPV-typerna. Seroprotektionsgraden (andelen individer som uppnår seroprotektiva nivåer mot hepatit B, anti-HBs ≥ 10 mIE/ml) påverkades ej (96,5 % vid samtidig vaccination och 97,5 % för hepatit B-vaccin enbart). Det geometriska medelvärdet för anti-HBs titrarna var lägre efter samtidig administrering, men den kliniska betydelsen av detta är ej känd.

Gardasil kan administreras samtidigt med ett kombinerat boostervaccin innehållande difteri (d) och stelkramp (T) med antingen kikhosta [acellulärt, komponent] (aP) och/eller polio- [inaktiverat] (IPV) (dTaP, dT-IPV, dTaP-IPV-vaccin) utan betydande interferens med antikroppssvaren på någon av komponenterna i något av vaccinen. Emellertid observerades en trend med lägre anti-HPV GMT-värden i gruppen med samtidigt administrerade vacciner. Den kliniska betydelsen för denna observation är ej känd. Detta baseras på resultaten från en klinisk prövning i vilken ett kombinerat dTaP-IPV-vaccin administrerades samtidigt som den första dosen Gardasil. (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av Gardasil med andra vacciner än de ovan har inte undersökts.

Användning tillsammans med hormonella antikontceptionsmedel

I kliniska prövningar använde 57,5 % av kvinnorna i åldern 16 till 26 år och 31,2 % av kvinnorna i åldern 24 till 45 år som fick Gardasil hormonella antikontceptionsmedel under vaccinationsperioden. Användning av hormonella antikontceptionsmedel föreföll inte påverka immunsvaret mot Gardasil.

4.6 Gravitet och amning

Specifika studier med vaccinet hos gravida kvinnor har inte utförts. Under det kliniska utvecklingsprogrammet rapporterade 3 620 kvinnor (vaccin = 1 796 jämfört med placebo = 1 824), dock minst en gravitet. Det fanns inga signifikanta skillnader i typ av avvikelser eller i andelen graviditeter med ogyvnnsamt utfall mellan individer som fick Gardasil och individer som fick placebo.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller gravitet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Data som finns från administrering av Gardasil under gravitet antyder ingen säkerhetsrisk. Dessa

data är dock otillräckliga för att rekommendera användning av Gardasil under graviditet. Vaccination ska därför uppskjutas tills graviditeten avslutats.

Hos ammande mödrar, som fått Gardasil eller placebo under vaccinationsperioden i de kliniska prövningarna var biverkningsfrekvensen hos modern och det ammade barnet jämförbara mellan vaccinations- och placebogrupperna. Immunogeniteten efter vaccinering var dessutom jämförbar för ammande mödrar och kvinnor som inte ammade under vaccinadministreringen. Gardasil kan därför ges till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

I 6 kliniska prövningar (5 placebokontrollerade) fick individerna Gardasil eller placebo på rekryteringsdagen samt cirka 2 och 6 månader därefter. Få individer (0,2 %) avbröt på grund av biverkningar. Säkerheten utvärderades antingen i hela prövningsgruppen (5 prövningar) eller i en fördefinierad undergrupp (en prövning) av prövningspopulationen med övervakning genom vaccinationsrapportkort (VRC) i 14 dagar efter varje injektion med Gardasil eller placebo. Individerna som övervakades med hjälp av VRC innefattade 8 068 personer (6 996 kvinnor 9 till 45 år gamla och 1072 män 9 till 15 år gamla vid rekrytering) som fick Gardasil och 5 966 individer som fick placebo.

Följande vaccinrelaterade biverkningar med en frekvens av minst 1,0 % har observerats bland dem som fått Gardasil och även med en högre frekvens än den som observerats bland dem som fått placebo. Dessa indelas i följande frekvensrubriker:

[Mycket vanlig ($\geq 1/10$); Vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$); Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter]

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: smärta i extremiteter.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanlig: feber.

Mycket vanlig: vid injektionsstället: rodnad, smärta, svullnad.

Vanlig: vid injektionsstället: blåmärken, klåda.

Dessutom observerades i kliniska prövningar biverkningar som ansågs vara vaccin- eller placebo-relaterade av prövaren med en frekvens lägre än 1%:

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mycket sällsynt: bronkospasm

Hud- och subkutan vävnad:

Sällsynt: Urtikaria.

Nio fall (0,07 %) av urtikaria rapporterades i Gardasilgruppen och 16 fall (0,14 %) sågs i den grupp som fick adjuvansinnehållande placebo.

I kliniska prövningar rapporterade individer i säkerhetspopulationen alla nya medicinska symtom under en uppföljningsperiod på upp till 4 år. Av 13 686 individer som fått Gardasil och 11 588 individer som fått placebo rapporterades 35 fall av icke-specifik artrit/artropati, 22 fall i Gardasilgruppen och 13 fall i placebogrupperna.

I en klinisk studie med totalt 843 friska pojkar och flickor i åldrarna 11–17 visade administrering av den första dosen Gardasil samtidigt med ett kombinerat difteri-, stelkramps-, kikhoste- [acellulärt,

komponent] och polio- [inaktiverat] booster-vaccin att det oftare rapporterades svullnad på injektionsstället samt huvudvärk efter samtidig administrering. De skillnader som observerades var <10 %, och hos majoriteten av försökspersonerna rapporterades biverkningarna vara milda till måttliga i intensitet.

Erfarenhet efter introduktion på marknaden

Biverkningar efter introduktion på marknaden har rapporterats spontant för Gardasil och är inte angivna ovan.

Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av obestämmd storlek går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen eller att för alla biverkningar fastställa ett orsakssamband med vaccinexponering.

Blodet och lymfsystemet: idiopatisk trombocytopen purpura, lymfadenopati

Immunsystemet: allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

Centrala och perifera nervsystemet: Guillain-Barrés syndrom, yrsel, huvudvärk, svimningar ibland åtföljt av rörelser av tonisk-klonisk typ.

Magtarmkanalen: illamående, kräkningar.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: artralgi, myalgi.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället: asteni, frossa, utmattning, sjukdomskänsla.

4.9 Överdoser

Det har förekommit rapporter om administrering av Gardasil i högre doser än rekommenderat.

I allmänhet var biverkningsprofilen som rapporterades vid överdosering jämförbar med biverkningsprofilen vid rekommenderade engångsdoser av Gardasil.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner mot virusinfektioner, ATC-kod: J07BM01.

Verkningsmekanism

Gardasil är ett adjuvansinnehållande icke-infektiöst, rekombinant, tetravalent vaccin tillverkat av höggradigt renade viruslika partiklar (VLP) från det huvudsakliga L1-kapsidproteinet hos HPV-typerna 6, 11, 16 och 18. Dessa VLP innehåller inget viralt DNA, de kan inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. HPV infekterar endast människor, men djurstudier med likvärdiga papillomvirus antyder att effekten av L1 VLP-vacciner medieras av det humoral immunförsvaret.

HPV 16 och HPV 18 uppskattas orsaka ungefär 70 % av fallen av cervixcancer, 80 % av fallen av adenokarcinom *in situ* (AIS), 45–70 % av fallen av höggradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 25 % av fallen av låggradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 1), ungefär 70 % av fallen av HPV-relaterad höggradig intraepitelial neoplasi i vulva (VIN 2/3) och i vagina (VaIN 2/3). HPV 6 och 11 orsakar ungefär 90 % av fallen av genitala vårtor och 10 % av låggradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 1). CIN 3 och AIS har accepterats som omedelbara prekursorer till invasiv cervixcancer.

Uttrycket ”premaligna genitala cellförändringar” i avsnitt 4.1 avser höggradig cervikal intraepitelial neoplasia (CIN 2/3), höggradig intraepitelial neoplasia i vulva (VIN 2/3) och höggradig vaginal intraepitelial neoplasia (VaIN 2/3).

Kliniska studier

Effekt hos kvinnor 16 till och med 26 år

Gardasil's effekt hos kvinnor i åldern 16 till och med 26 år har utvärderats i 4 placebo-kontrollerade, dubbel-blinda, randomiserade kliniska fas II- och III-studier, inkluderande totalt 20 541 kvinnor vilka rekryterades och vaccinerades utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion.

De primära effektvariablerna inkluderade HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterade lesioner i vulva och vagina (genitala vårtor, VIN, VaIN) samt CIN av någon grad och cervixcancer (protokoll 013 = Future I), HPV 16- eller 18-relaterad CIN 2/3 och AIS och cervixcancer (protokoll 015 = FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad persisterande infektion och sjukdom (protokoll 007) och HPV 16-relaterad persisterande infektion (protokoll 005).

Effektresultaten presenteras för den kombinerade analysen av studieprotokollen. Effekten mot HPV 16/18-relaterad CIN 2/3 eller AIS baseras på data från protokoll 005 (endast HPV 16-relaterade effektvariabler), 007, 013 och 015. Effekten för alla andra effektvariabler baseras på protokoll 007, 013 och 015. Mediandurationen för uppföljning för dessa studier var 4,0, 3,0, 3,0 respektive 3,0 år för protokoll 005, protokoll 007, protokoll 013 respektive protokoll 015. Mediandurationen för uppföljning för de kombinerade protokollen (005, 007, 013 och 015) var 3,6 år. Resultaten från enskilda studier stödjer resultaten från den kombinerade analysen. Gardasil var effektivt mot HPV-sjukdom orsakad av var och en av vaccinet's fyra HPV-typer. Efter studien följde man upp individer som var rekryterade till de två fas III-studierna (protokoll 013 och 015) i upp till 4 år (median 3,7 år).

Cervikal intraepitelial neoplasia (CIN) grad 2/3 (måttlig till höggradig dysplasi) och adenokarcinom *in situ* (AIS) användes som en surrogatmarkör för cervixcancer i de kliniska studierna.

Effekt hos kvinnor som var naiva till de relevanta vaccin HPV-typ(erna)

De primära effektanalyserna med avseende på i vaccinet ingående HPV-typer (HPV 6, 11, 16 och 18) utfördes i en per-protokoll-effekt-(PPE-)population (d.v.s. alla 3 vaccinationer administrerade inom 1 år från inklusion, inga väsentliga protokollavvikelse och naiv avseende de relevanta HPV-typ(erna) före dos 1 och till och med 1 månad efter dos 3 (månad 7)). Effekten mättes med början efter månad 7. Totalt var 73% av kvinnorna naiva (PCR-negativa och seronegativa) till alla 4 relevanta HPV-vaccintyper vid inklusionen.

Effektresultaten för relevanta effektvariabler analyserade 2 år efter rekrytering och vid studiens slut (medianduration för uppföljning = 3,6 år) i per-protokoll-populationen presenteras i tabell 1.

I en tilläggsanalys utvärderades Gardasil's effekt mot HPV 16/18-relaterad CIN 3 och AIS.

Tabell 1: Analys av Gardasil's effekt mot höggradiga cervikala lesioner i PPE-populationen

	Gardasil	Placebo	% Effekt vid 2 år (95 % KI)	Gardasil	Placebo	% Effekt*** vid studiens slut (95 % KI)
	Antal fall	Antal fall		Antal fall	Antal fall	
	Antal individer*	Antal individer*		Antal individer*	Antal individer*	
HPV 16/18- relaterad CIN 2/3 eller AIS	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 16/18- relaterad CIN 3	0 8 487	29 8 460	100 (86,5; 100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18- relaterad AIS	0 8 487	6 8 460	100 (14,8; 100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6; 100,0)

*Antal individer med minst ett uppföljningsbesök efter månad 7

**Baserat på virologiska bevis har det första fallet av CIN 3 hos en patient som var kroniskt infekterad med HPV 52 troligtvis orsakssamband med HPV 52. Endast i 1 av 11 prov påträffades HPV 16 (vid månad 32,5) och påvisades inte i vävnad som exciderades under LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). I det andra fallet av CIN 3 som observerades hos en patient infekterad med HPV 51 vid dag 1 (i 2 av 9 prov); HPV 16 påvisades vid en biopsi i månad 51 (i 1 av 9 prov) och HPV 56 påvisades i 3 av 9 prov vid månad 52 i vävnad som exciderades under LEEP.

***Patienter följdes i upp till 4 år (median 3,6 år).

Obs! Punktuppskattningar och konfidensintervall har justerats för persontid för uppföljning.

Vid studiens slut och i de kombinerade protokollen

var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad CIN 1 95,9 % (95 % KI: 91,4; 98,4)

var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2)

var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad VIN2/3 och VaIN 2/3 100 % (95 % KI: 67,2; 100) respektive 100 % (95 % KI: 55,4; 100)

var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterade genitala vårtor 99,0 % (95 % KI: 96,2; 99,9)

I protokoll 012 var effekten av Gardasil mot en persisterande infektion, definierad som en infektion kvarstående i 6 månader, [proven positiva vid två eller fler på varandra följande besök med 6 månaders intervall (± 1 månad) eller längre] relaterad till HPV 16 98,7 % (95 % KI: 95,1; 99,8) respektive 100,0 % (95 % KI: 93,2; 100,0) för HPV 18 efter en uppföljning på upp till 4 år (genomsnitt 3,6 år). För en persisterande infektion, definierad som en infektion kvarstående i 12 månader, var effekten mot HPV 16 100,0 % (95 % KI: 93,9; 100,0) respektive 100,0 % (95 % KI: 79,9; 100,0) för HPV 18.

Effekt hos kvinnor med bevis på infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18 vid dag 1

Man fann inga bevis på skydd mot sjukdom orsakad av i vaccinet ingående HPV-typer för vilka kvinnorna var PCR-positiva vid dag 1. Kvinnor vilka redan vid studiestart var infekterade med en eller flera av de HPV-typer som ingår i vaccinet, var skyddade från klinisk sjukdom orsakad av de återstående vaccinrelaterade HPV-typerna.

Effekt hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18

Den modifierade ITT (intention-to-treat)-populationen inkluderade kvinnor oavsett HPV-status vid

studiestart dag 1, vilka fick minst en vaccination och hos vilka fallen började räknas med start månad 1 efter första dos. Denna population motsvarar huvudsakligen den allmänna kvinnliga befolkningen avseende prevalens av HPV-infektion eller -sjukdom vid studiens början. Resultaten sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2: Effekt av Gardasil vid höggradiga cervikala lesioner hos den modifierade ITT-populationen inkluderande kvinnor oavsett HPV-status vid studiestart.

	Gardasil	Placebo	% Effekt* * vid 2 år (95 % KI)	Gardasil	Placebo	% Effekt* * vid studien s slut (95 % KI)
	Antal fall Antal individer* *	Antal fall Antal individer*		Antal fall Antal individer*	Antal fall Antal individer*	
HPV 16- eller HPV 18-relaterad CIN 2/3 eller AIS	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18-relaterad CIN 3	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0; 57,9)
HPV 16/18-relaterad AIS	5 9 831	11 9 896	54,3 (<0; 87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (<0; 87,3)

*Antal individer med minst ett uppföljningsbesök efter 30 dagar efter dag 1

**Procentuell effekt beräknad från kombinerade protokoll. Effekten mot HPV 16/18-relaterad CIN 2/3 eller AIS baseras på data från protokoll 005 (endast HPV 16-relaterade effektvariabler), 007, 013 och 015. Patienter följdes i upp till 4 år (median 3,6 år).

Obs! Punktuppskattningar och konfidensintervall justeras för persontid för uppföljning.

Effekten mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad VIN 2/3 var 73,3 % (95 % KI: 40,3; 89,4), mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad VaIN 2/3 85,7 % (95 % KI: 37,6; 98,4) och mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterade genitala vårtor 80,3 % (95 % KI: 73,9; 85,3) i de kombinerade protokollen vid studiens slut.

Totalt uppvisade 12% av den kombinerade studiepopulationen ett avvikande resultat avseende Pap-test tydande på förekomst av CIN vid dag 1. Hos kvinnor med ett avvikande resultat från Pap-test dag 1 och som var naiva avseende de relevanta HPV-vaccintyperna dag 1, hade vaccinet en fortsatt hög effekt. Bland de kvinnor vilka hade ett avvikande resultat från Pap-test dag 1, och som redan var infekterade med relevant HPV-vaccintyp dag 1, kunde ingen effekt av vaccinet observeras.

Skydd mot den totala bördan av cervikal HPV-sjukdom hos 16- till 26-åriga kvinnor

Inverkan av Gardasil på den totala risken för cervikal HPV-sjukdom (dvs. sjukdom orsakad av någon HPV-typ) utvärderades med start 30 dagar efter den första dosen hos 17 599 individer som rekryterats i de två fas III-effektprövningarna (protokoll 013 och 015). Hos kvinnor som var naiva avseende 14 vanliga HPV-typer och hade ett Pap-test som var negativt dag 1, minskade administrering av Gardasil incidensen av CIN 2/3 eller AIS orsakad av HPV av vaccin- eller icke-vaccintyp med 42,7 % (95 % KI: 23,7; 57,3) och av genitala vårtor med 82,8 % (95 % KI: 74,3; 88,8) vid studiens slut.

I den modifierade ITT-populationen var nyttan av vaccinet med avseende på total incidens av CIN 2/3 eller AIS (orsakad av någon HPV-typ) och av genitala vårtor mycket lägre, med en minskning på 18,4 % (95 % KI: 7,0; 28,4) respektive 62,5 % (95 % KI: 54,0; 69,5), eftersom Gardasil inte inverkar på förloppet för infektioner eller sjukdom som förekommer när vaccinationen påbörjas.

Inverkan på slutgiltiga cervikala behandlingsåtgärder

Inverkan av Gardasil på frekvenser av behandlingsåtgärder på cervix, oavsett orsakande HPV-typ, utvärderades hos 18 150 individer som rekryterats i protokoll 007, 013 och 015. I den HPV-naiva populationen (naiva avseende 14 vanliga HPV-typer och med ett pap-test som var negativt dag 1) minskade Gardasil andelen kvinnor som erhöll en definitiv cervikal behandlingsåtgärd (LEEP eller kallknivskonisering) med 41,9 % (95 % KI: 27,7; 53,5) vid studiens slut. I ITT-populationen var motsvarande minskning 23,9 % (95 % KI: 15,2; 31,7).

Korsskyddseffekt

Effekten av Gardasil mot CIN (alla grader) och CIN 2/3 eller AIS orsakad av 10 HPV-typer som inte ingår i vaccinet (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) men som är strukturellt relaterade till HPV 16 eller HPV 18 utvärderades i den kombinerade databasen för fas-III-effektprövningarna (N = 17 599) efter en median uppföljning på 3,7 år (när studien avslutades). Effekten mot sjukdomsresultatmått, orsakade av förspecifierade kombinationer av HPV-typer som inte ingår i vaccinet uppmättes. Studierna var inte utformade för att analysera effekt mot sjukdom orsakad av individuella HPV-typer.

Den primära analysen genomfördes i typspecifika populationer där kvinnor skulle vara negativa för den typ som analyserades, men kunde vara positiva för andra HPV-typer (96 % av den totala populationen). Den primära tidpunktsanalysen efter 3 år uppnådde inte statistisk signifikans för alla förspecifierade resultatmått. De slutgiltiga resultaten vid avslutad studie för kombinerad förekomst av CIN 2/3 eller AIS i denna population efter en median uppföljning på 3,7 år visas i tabell 3. För sammansatta resultatmått påvisades statistiskt signifikant effekt mot sjukdom mot HPV-typer som är fylogenetiskt relaterade till HPV 16 (primärt HPV 31), men däremot observerades ingen statistiskt signifikant effekt för HPV-typer som är fylogenetiskt relaterade till HPV 18 (inklusive HPV 45). För de 10 individuella HPV-typerna uppnåddes statistisk signifikans endast för HPV 31.

Tabell 3: Resultat för CIN 2/3 eller AIS hos typspecifikt HPV-naiva individer[†] (resultat vid avslutad studie)

Naiv mot ≥ 1 HPV-typ				
Sammansatt resultatmått	Gardasil	Placebo	% effekt	95 % CI
	fall	fall		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 HPV-typer som inte ingår i vaccinet	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16-relaterade typer (A9-species)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0; 61,0 [†]
HPV-18-relaterade typer (A7-species)	34	46	25,9 %	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8 [†]
A5-species (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5 [†]
A6-species (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5 [†]

[†] Studierna var inte utformade för att analysera effekten mot sjukdom orsakad av individuella HPV-typer.
[‡] Effekten baserades på reduktion av HPV 31-relaterad CIN 2/3 eller AIS
[§] Effekten baserades på reduktion av HPV 31-, 33-, 52- och 58-relaterad CIN 2/3 eller AIS
^{||} Inkluderar de analysidentifierade HPV-typerna 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 och 59 som inte ingår i vaccinet.

Effekt hos kvinnor 24 till och med 45 år

Effekten av Gardasil hos 24- till 45-åriga kvinnor utvärderades i en placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad fas III-studie (protokoll 019, FUTURE III) omfattande totalt 3 817 kvinnor, som rekryterades och vaccinerades utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion.

De primära effektvariablerna inkluderade den kombinerade incidensen av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion och den kombinerade incidensen av HPV 16- eller HPV 18-relaterad kvarstående infektion (definierad som kvarstående i 6 månader), genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer. Mediandurationen för uppföljningen i denna studie var 2,2 år.

Effekt hos kvinnor som var naiva till de relevanta vaccin HPV-typ(erna)

De primära effektanalyserna utfördes i en per-protokoll-effekt (PPE)-population (d.v.s. alla 3 vaccinationer administrerade inom 1 år från inklusion, inga väsentliga protokollavvikelser och naiva avseende relevant(a) HPV-typ(er) före dos 1 och till och med 1 månad efter dos 3 (månad 7)). Effekten mättes med början efter besöket i månad 7. Totalt var 67 % av individerna naiva (PCR-negativa och seronegativa) för alla 4 HPV-typerna vid rekrytering.

Effekten av Gardasil mot den kombinerade förekomsten av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 90,5 % (95 % KI: 73,7; 97,5).

Effekten av Gardasil mot den kombinerade incidensen av HPV 16- eller HPV 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 83,1% (95% KI: 50,6; 95,8).

Effekt hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18

Populationen i den fullständiga analysserien (även kallad ITT-populationen) inkluderade kvinnor oavsett HPV-status vid studiestart dag 1, vilka fick minst en vaccination och hos vilka fallen började räknas med start dag 1. Denna population motsvarar ungefär den allmänna kvinnliga befolkningen med avseende på prevalens av HPV-infektion eller -sjukdom vid rekrytering.

Effekten av Gardasil mot den kombinerade incidensen av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 30,9% (95 % KI: 11,1; 46,5).

Ingen signifikant effekt av Gardasil kunde visas mot den kombinerade incidensen av HPV 16- eller HPV 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer (uppskattad effekt 22,6% (95% KI: -2,9; 41,9)).

Immunogenicitet

Analys för att mäta immunsvär

Ingen lägsta antikropps nivå för skyddseffekt har fastställts för HPV vacciner.

Immunogeniciteten hos Gardasil utvärderades hos 8 915 (Gardasil n = 4 666; placebo n = 4 249) kvinnor, 18 till 26 år gamla och 3 400 kvinnliga (Gardasil n = 1 471; placebo n = 583) och manliga (Gardasil n = 1 071; placebo n = 275) ungdomar i åldern 9 till 17 år och 3 817 kvinnor i åldern 24 till 45 år (Gardasil n = 1 910, placebo n = 1 907).

Typspecifika immunanalyser, kompetitiv Luminex-baserad immunoassay (cLIA), med typspecifika standarder användes för att mäta immunogeniciteten för varje vaccintyp. Denna analys mäter antikroppar mot en enstaka neutraliserande epitop för varje enskild HPV-typ.

Immunsvär mot Gardasil vid 1 månad efter dos 3

I kliniska prövningar på kvinnor i åldern 16 till 26 år blev 99,8%, 99,8%, 99,8% och 99,5% av de individer som fick Gardasil seropositiva till anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 vid 1 månad efter dos 3. I den kliniska prövningen på kvinnor i åldern 24 till 45 år blev 98,4%, 98,1%, 98,8% och 97,4% av de individer som fick Gardasil seropositiva för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 en månad efter dos 3. Gardasil inducerade höga anti-HPV Geometric Mean Titers (GMT-värden) 1 månad efter dos 3 i alla testade åldersgrupper.

Som förväntat för kvinnor i åldern 24 till 45 år (protokoll 019) var de observerade antikropps titrarna lägre än de som observerades hos kvinnor i åldern 16 till 26 år.

Anti-HPV-nivåer hos individer i placebogrupper som hade en utläkt HPV-infektion (seropositiva och PCR negativa) var avsevärt lägre jämfört med de nivåer vilka inducerades av vaccinet. Dessutom var anti-HPV-nivåerna (GMT) hos de vaccinerade individerna fortsatt kvar vid eller över serostatusbrytvärdet under långtidsuppföljningen av fas III studierna (se nedan under Varaktighet av immunsvär med Gardasil i kliniska prövningar).

Extrapolering av effektresultat för Gardasil från unga vuxna kvinnor till ungdomar

I en klinisk studie (protokoll 016) jämfördes immunogeniciteten av Gardasil bland 10–15 år gamla pojkar och flickor med immunogeniciteten hos unga kvinnor 16–23 år gamla. I gruppen som fick vaccin var 99,1 till 100% seropositiva till alla serotyperna i vaccinet vid 1 månad efter dos 3.

Tabell 4 jämför uppnådda GMT-värden mot HPV 6, 11, 16 och 18 en månad efter dos 3 hos 9-15 år gamla pojkar och flickor, med de nivåer som uppnåddes hos unga kvinnor, 16-26 år gamla.

Tabell 4: Extrapolering av immunogenicitet mellan 9- till 15-åriga manliga och kvinnliga individer och 16- till 26-åriga vuxna kvinnor (per-protokoll-population) baserat på titrar uppmätta med cLIA

	9- till 15-åriga pojkar (protokoll 016 och 018)		9- till 15-åriga flickor (protokoll 016 och 018)		16- till 26-åriga kvinnor (protokoll 013 och 015)	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV6	883	1 038 (975; 1 106))	915	929 (874; 987)	2 631	543 (526; 560)
HPV11	884	1 387 (1 299; 1 481)	915	1 303 (1 223; 1 388)	2 655	762 (735; 789)
HPV16	881	6 053 (5 599; 6 543)	913	4 909 (4 548; 5 300)	2 570	2 294 (2 185; 2 408)
HPV18	886	1 356 (1 253; 1 469)	920	1 040 (965; 1 120)	2 796	462 (444; 480)
GMT – Geometrisk medeltiter i mMU/ml (mMU = milli-Merck-enheter)						

Anti-HPV-svaret vid månad 7 hos 9- till 15-åriga flickor och pojkar var jämförbart med anti-HPV-svaret hos unga kvinnor 16 till 26 år, för vilka effekt har fastställts i fas III-studierna. Immunogenicitet var relaterat till ålder och anti-HPV-nivåer vid månad 7 var avsevärt högre hos individer yngre än 12 år jämfört med dem äldre än 12 år.

På basis av dessa immunogenicitetsvärden kan man dra slutsatsen att Gardasil har effekt hos 9- till 15-åriga flickor.

Immunogenicitet och säkerhet för Gardasil har påvisats hos pojkar 9 till 15 år gamla. Skyddseffekt har inte utvärderats hos män.

Varaktighet av immunsvar med Gardasil i kliniska prövningar

Hos kvinnor i åldern 16–26 år var den längsta uppföljningen av immunogenicitet i protokoll 007 där toppvärden för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 och anti-HPV 18 GMT observerades vid månad 7. GMT-värden sjönk fram till månad 24 för att sedan stabiliseras fram till åtminstone månad 60. Den exakta varaktigheten av immuniteten efter en 3-dos-serie har inte fastställts.

I fas III-studier på kvinnor i åldern 16 till och med 26 år, vid studiens slut, var 90 %, 95 %, 98 % respektive 60 % av individerna som fick Gardasil i per-protokoll-immunogenicitetspopulation seropositiva till anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 i cLIA-analysen. Vid den långsiktiga uppföljningen av unga kvinnor, var de individer som var seronegativa till anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 och anti-HPV 18 i cLIA-analysen vid studiens slut, ändå skyddade mot klinisk sjukdom.

I fas III-studien på kvinnor i åldern 24 till och med 45 år, efter uppföljning med en medianduration på 2,2 år, var 89,2 %, 92,4 %, 96,5 % respektive 54,7 % av de individer som fick Gardasil i per-protokoll-immunogenicitetspopulationen seropositiva för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 i cLIA-analysen.

Belägg för anamnestic svar (immunologiskt minne)

Belägg för ett anamnestic svar har setts hos vaccinerade kvinnor som var seropositiva för relevanta HPV-typ(er) före vaccinering. En undergrupp av vaccinerade kvinnor som fick en påfyllningsdos av Gardasil 5 år efter vaccinationsseriens start, uppvisade dessutom ett snabbt och kraftigt anamnestic svar som översteg de anti-HPV GMT-värden vilka observerades 1 månad efter dos 3.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det krävs ingen utvärdering av farmakokinetiska studier för vaccin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende engångsdoser, toxicitet vid upprepade doser och studier av lokal tolerans

visade inte på några särskilda risker för människa.

Gardasil inducerade specifikt antikroppssvar mot HPV-typ 6, 11, 16 och 18 hos dräktiga råttor efter en eller flera intramuskulära injektioner. Antikroppar mot alla fyra HPV-typer överfördes till avkomman under dräktighet och eventuellt under laktation. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter avseende tecken på utveckling, beteende, reproduktionsförmåga eller fertilitet hos avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
L-histidin
Polysorbat 80
Natriumborat
Vatten för injektionsvätskor.

Beträffande adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas. Förvara injektionssprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med kolvpropp (silikoniserad FluroTec-överdragen bromobutylelastomer eller icke-överdragen klorobutylelastomer) och sprutspetslock (bromobutyl) med nålskydd (säkerhetsanordning), utan nål eller med en eller två nålar, i förpackning innehållande 1, 10 eller 20 st.

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med kolvpropp (silikoniserad FluroTec-överdragen bromobutylelastomer eller icke-överdragen klorobutylelastomer) och sprutspetslock (bromobutyl) utan nålskydd (säkerhetsanordning), utan nål eller med en eller två nålar – i en förpackning med 1, 10 eller 20 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

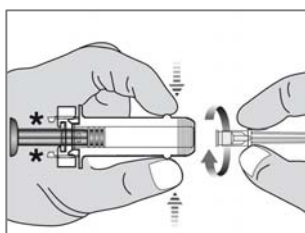
- Gardasil levereras i en förfylld spruta klar att använda för intramuskulär injektion (IM), företrädesvis i överarmens deltoïdmuskel.
- Om 2 nålar av olika längd medföljer i förpackningen ska den nål väljas som bäst lämpar sig för IM-administrering med hänsyn till patientens storlek och vikt.
- Parenterala läkemedel ska kontrolleras visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera produkten vid förekomst av partiklar eller om den är missfärgad. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

Användning av den förfyllda sprutan med monterad säkerhetsmekanism

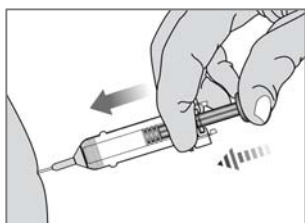
Säkerhetsmekanismen består av en plastcylinder som täcker sprutan innan dosen ges. Säkerhetsmekanismen täcker nålen efter injektionen för att förhindra nålstickskador. När injektionen har utförts och kolvstången är helt nedtryckt trycker kolvstången ut aktiveringsklämmorna. När kolvstången släpps kommer plastcylindern snabbt att röra sig och täcka nålen. Om det inte finns någon nål i förpackningen ska en nål användas som är maximalt 25 mm lång för att säkerhetsmekanismen ska täcka nålen helt.

Varning: Innan injektionen utförs ska kontakt med aktiveringsklämmorna (indikerade med asterisker * på den första bilden) undvikas för att nålen inte ska täckas av säkerhetsmekanismen för tidigt.

Obs: Se till att luftbubblor avlägsnas från sprutan före injektionen. Etiketterna kan tas bort först efter vaccininjektionen när säkerhetsmekanismen täcker nålen..

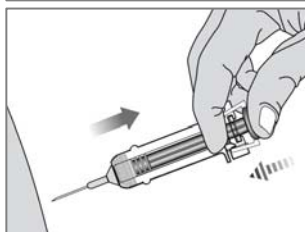


Skaka väl före användning. Ta bort skyddslocken på sprutspetsen och nålskyddet. Skruva fast nålen medsols på sprutspetsen och tryck samtidigt in de 2 plastknopparna för att låsa fast nålen ordentligt på sprutan.

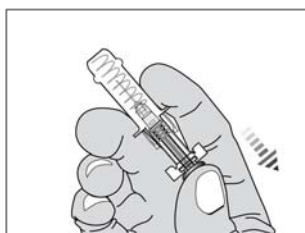


Ta bort nålskyddet. Injicera **hela dosen** genom att långsamt trycka kolvstången framåt tills den inte kan föras längre fram.

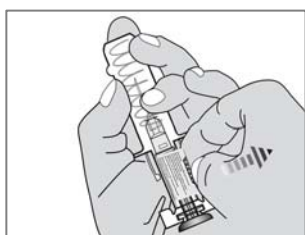
Obs: Släpp inte trycket på kolvstången.



Bibehåll trycket på kolvstången och avlägsna sprutan från patienten.



Släpp långsamt kolvstången. Säkerhetsmekanismen kommer snabbt att röra sig och täcka nålen.



För att ta bort de avtagbara etiketterna vrider du på kolvstången tills du ser den färgade fliken. Dra i den färgade fliken medan du fortsätter vrida på kolvstången efter behov.

Användning av den förfyllda sprutan utan monterad säkerhetsmekanism

Skaka väl före användning. Fäst nålen genom att vrida den medsols tills den sitter säkert på sprutan. Administrera hela dosen på brukligt sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/009
EU/1/06/357/010
EU/1/06/357/011
EU/1/06/357/012
EU/1/06/357/013
EU/1/06/357/014
EU/1/06/357/015
EU/1/06/357/016
EU/1/06/357/017
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20 september 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMEN

17/05/2010

Detaljerad information om denna produkt finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>