

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 suspension til injektion.

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

| | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| Human papillomavirus ¹ type 6 L1 protein ^{2,3} | 30 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 11 L1 protein ^{2,3} | 40 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 16 L1 protein ^{2,3} | 60 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3} | 40 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 31 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 33 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 45 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 52 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 58 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |

¹ Human papillomavirus = HPV.

² L1 protein i form af viruslignende partikler produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

³ Adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphat-sulfat-adjuvans (0,5 milligram Al).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension til injektion.

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Klar væske med hvidt præcipitat (bundfald).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gardasil 9 er indiceret til aktiv immunisering af personer i alderen fra 9 år mod følgende HPV-sygdomme:

- Præmaligne læsioner og cancerformer, der rammer cervix, vulva, vagina og anus, forårsaget af vaccine-HPV-typer.
- Kondylomer (*Condyloma acuminata*) forårsaget af specifikke HPV-typer.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for vigtig information om de data, der understøtter disse indikationer.

Gardasil 9 skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer på mellem 9 og 14 år (inklusive) på første injektionstidspunkt

Gardasil 9 kan administreres i overensstemmelse med en 2-dosis tidsplan (se pkt. 5.1). Den anden dosis skal administreres mellem 5 og 13 måneder efter den første dosis. Hvis den anden vaccinedosis administreres tidligere end 5 måneder efter den første dosis, skal en tredje dosis altid administreres.

Gardasil 9 kan administreres i overensstemmelse med en 3-dosis (0, 2, 6 måneder) tidsplan. Den anden dosis skal administreres mindst en måned efter den første dosis, og den tredje dosis skal administreres mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser skal gives inden for en årsperiode.

Personer på 15 år og ældre på første injektionstidspunkt

Gardasil 9 skal administreres i henhold til en 3-dosis (0, 2, 6 måneder) tidsplan.

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

Gardasil 9 skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Det anbefales, at personer, som har fået Gardasil 9 som første dosis, gennemfører vaccinationsprogrammet med Gardasil 9 (se pkt. 4.4).

Behovet for en booster-dosis er ikke blevet fastlagt.

Der er ikke udført studier med et blandet regime (udskiftelighed) af HPV-vacciner for Gardasil 9.

Forsøgspersoner, som tidligere er blevet vaccineret med et 3-dosis regime af kvadrivalent HPV-type 6, 11, 16 og 18 vaccine (Gardasil eller Silgard), herefter kaldes qHPV-vaccine, kan modtage 3 doser af Gardasil 9 (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population (børn < 9 år)

Gardasil 9's sikkerhed og virkning hos børn under 9 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Kvindelig population ≥ 27 år gammel

Gardasil 9's sikkerhed og virkning hos kvinder på 27 og ældre er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

Administration

Vaccinen bør administreres som intramuskulær injektion. Det foretrukne sted er i deltoidområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.

Gardasil 9 må ikke injiceres intravaskulært, subkutant eller intradermalt. Vaccinen må ikke blandes i samme sprøjte med andre vacciner og opløsninger.

For instruktioner om håndtering af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Personer med overfølsomhed efter tidligere administration af Gardasil 9 eller Gardasil/Silgard bør

ikke få Gardasil 9.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Man bør tage risikoen for tidligere eksponering for HPV og mulige fordele ved vaccination i betragtning, når man beslutter, om en person skal vaccineres.

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være tilgængelig i tilfælde af, at der opstår sjældne anafylaktiske reaktioner efter administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse), nogle gange ledsaget af fald, kan forekomme efter eller endog før en vaccination, især hos unge som en psykogen reaktion på injektionen. Dette kan være ledsaget af flere neurologiske tegn såsom forbigående synsforstyrrelse, paræstesi og tonisk-klonisk bevægelse af arme og ben under bedring. Derfor skal vaccinerede mennesker observeres i ca. 15 minutter efter vaccinationen. Det er vigtigt, at der findes procedurer til at undgå kvæstelse ved besvimelse.

Man bør udsætte vaccination hos personer, som lider af en akut alvorlig febril sygdom. Men en mindre infektion så som en let infektion i de øvre luftveje eller en lav feber er ikke en kontraindikation for immunisering.

Som med andre vacciner vil vaccination med Gardasil 9 ikke nødvendigvis yde beskyttelse hos alle, der får vaccinen.

Vaccinen vil kun beskytte mod sygdomme forårsaget af HPV-typer targeteret af vaccinen (se pkt. 5.1). Derfor skal man fortsætte med at tage passende forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme.

Vaccinen er kun til profylaktisk anvendelse og har ikke nogen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke blevet påvist, at vaccinen har en terapeutisk effekt. Vaccinen er derfor ikke indiceret til behandling af cervixcancer, vulva-, vaginal- og analcancer, high-grade cervikale, vulvale, vaginale og anale dysplastiske læsioner eller kondylomer. Den er heller ikke beregnet til at forebygge progression af andre eksisterende HPV-relaterede læsioner.

Gardasil 9 forebygger ikke læsioner, der er forårsaget af en vaccine-HPV-type, hos personer, som er inficeret med den HPV-type på vaccinationstidspunktet (se pkt. 5.1).

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig cervikal screening. Eftersom vacciner ikke er 100% effektiv, og Gardasil 9 ikke yder beskyttelse mod alle HPV-typer eller mod eksisterende HPV-infektioner på vaccinationstidspunktet, er rutinemæssig cervikal screening stadig yderst vigtigt og skal udføres i overensstemmelse med lokale anbefalinger.

Der foreligger ingen data om brugen af Gardasil 9 hos personer med nedsat immunforsvar. Sikkerheden og immunogeniciteten af en qHPV-vaccine er blevet vurderet hos personer fra 7 til 12 år, som vides at være inficeret med humant immundefektvirus (HIV) (se pkt. 5.1).

Personer med svækket immunforsvar pga. enten anvendelse af stærk immunsuppressiv terapi, en genetisk defekt, humant immundefektvirus (HIV) infektion eller af andre årsager vil muligvis ikke reagere på vaccinen.

Man skal udvise forsigtighed, hvis vaccinen gives til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, da der kan opstå blødning efter intramuskulær administration hos disse personer.

Langtidsvarende opfølgingsstudier pågår for at fastslå varigheden af beskyttelse. (Se pkt. 5.1)

Der foreligger ingen sikkerheds-, immunogenicitets- eller effektdata, som understøtter Gardasil 9's udskiftelighed med bivalente eller kvadrivalente HPV-vacciner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sikkerheden og immunogeniciteten hos personer, som har modtaget immunoglobulin eller produkter, der er deriveteret fra blod, i 3 måneder før vaccinationen, er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Anvendelse med andre vacciner

Gardasil 9 kan administreres samtidig med en kombineret boostervaccine, der indeholder difteri (d) og tetanus (T) sammen med enten pertussis [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vacciner) uden signifikant interferens med antistofrespons over for nogen af komponenterne i begge vacciner. Dette er baseret på resultaterne fra et klinisk forsøg, hvor en kombineret dTap-IPV-vaccine blev administreret sammen med den første dosis Gardasil 9 (se pkt. 4.8).

Brug sammen med hormonelle præventionsmidler

I kliniske forsøg brugte 60,2% af de kvinder på 16 til 26 år, som fik Gardasil 9, hormonelle præventionsmidler i de kliniske forsøgs vaccinationsperiode. Det lod ikke til, at brugen af hormonelle præventionsmidler påvirkede det typespecifikke immunrespons over for Gardasil 9.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af Gardasil 9 (se pkt. 5.1).

Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Disse data anses dog for utilstrækkelige til at anbefale brugen af Gardasil 9 under graviditeten. Vaccinationen skal udsættes til efter endt graviditet (se pkt. 5.1).

Amning

Gardasil 9 kan bruges under amning.

I alt 92 kvinder ammede i vaccinationsperioden i de kliniske forsøg med Gardasil 9. I forsøgene var vaccine immunogeniciteten sammenlignelig for ammende kvinder og kvinder, der ikke ammede. Derudover var profilen for uønskede hændelser for ammende kvinder sammenlignelig med profilen for kvinder i den generelle sikkerhedspopulation. Der blev ikke rapporteret om nogen vaccinerelaterede alvorlige uønskede hændelser hos spædbørn, som ammede i vaccinationsperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af Gardasil 9 på menneskelig fertilitet. Dyreundersøgelser viser ikke nogen skadelig påvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Gardasil 9 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Men nogle af de virkninger, der nævnes under pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

A. Oversigt over sikkerhedsprofilen

I 7 kliniske forsøg blev Gardasil 9 administreret til personer på inklusionsdagen og ca. 2 og 6 måneder derefter. Sikkerheden blev evalueret via overvågning vha. et vaccinationsrapporteringskort (VRC) i 14 dage efter hver injektion af Gardasil 9. I alt 15.776 personer (10.495 forsøgspersoner, der var fra 16 til og med 26 år gamle og 5.281 unge, der var fra 9 til og med 15 år gamle på inklusionsdagen) fik Gardasil 9. Kun få personer (0,1%) ophørte pga. uønskede hændelser.

De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret med Gardasil 9, var reaktioner på injektionsstedet (84,8% af de vaccinerede inden for 5 dage efter et vaccinationsbesøg) og hovedpine (13,2% af de vaccinerede) inden for 15 dage efter et vaccinationsbesøg. Disse bivirkninger var som regel lette eller moderate i intensitet.

B. Oversigt over bivirkninger i tabelform

Kliniske forsøg

Bivirkninger, som anses for at være som minimum sandsynligt forbundet med vaccination, er kategoriseret efter hyppighed.

Hyppighed rapporteres som:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Tabel 1: Bivirkninger efter administration af Gardasil 9, der opstod med en hyppighed på mindst 1,0 % i kliniske forsøg

| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkninger |
|---------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| | Almindelig | Svimmelhed |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Kvalme |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | På injektionsstedet: smerte, hævelse, erytem |
| | Almindelig | Pyreksi, træthed, På injektionsstedet: pruritus, hæmatom |

I et klinisk forsøg med 1.053 raske unge på 11-15 år viste administration af den første dosis Gardasil 9 samtidig med difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine, at der blev rapporteret flere reaktioner på injektionsstedet (hævelse, erytem), hovedpine og pyreksi. De observerede forskelle var $< 10\%$ og hos størstedelen af forsøgspersonerne blev de uønskede hændelser rapporteret som værende let til moderat i intensitet (se pkt. 4.5).

Erfaring efter markedsføring

Følgende uønskede hændelser er blevet spontant indberettet ved brug af qHPV-vaccine efter godkendelse og kan muligvis også ses efter markedsføring med Gardasil 9. Sikkerhedserfaringen efter markedsføring med qHPV-vaccine er relevant for Gardasil 9, da vaccinerne indeholder L1 HPV proteiner af 4 af de samme HPV-typer.

Da disse hændelser blev indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at anslå hyppigheden pålideligt eller, for alle hændelser, at fastslå en årsagssammenhæng med eksponering for vaccinen.

Infektioner og parasitære sygdomme: Cellulitis på injektionsstedet.

Blod og lymfesystem: Idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati.

Immunsystemet: Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bronkospasmer og urtikaria.

Nervesystemet: Akut dissemineret encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrom, synkope, nogle gange ledsaget af toniske-kloniske bevægelser.

Mave-tarm-kanalen: Opkastning.

Knogler, led, muskler og bindevæv: Artralgi, myalgi.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Asteni, kuldegysninger, utilpashed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om nogen tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, papillomavirus vacciner, ATC-kode: J07BM03

Virkningsmekanisme

Gardasil 9 er en adjuveret, ikke-infektøs rekombinant 9-valent vaccine. Den laves af højttoprensede viruslignende partikler (VLP'er) af det vigtigste kapsid L1 protein fra de samme fire HPV-typer (6, 11, 16, 18) i qHPV-vaccine Gardasil eller Silgard og fra 5 yderligere HPV-typer (31, 33, 45, 52, 58). Den bruger den samme amorfe aluminiumhydroxyphosphat-sulfat-adjuvans som qHPV-vaccine. VLP'er kan ikke inficere celler, reproducere sig eller forårsage sygdom. Effekten af L1 VLP-vacciner menes at blive medieret af udviklingen af humoralt immunrespons.

På baggrund af epidemiologiske studier forventes Gardasil 9 at beskytte mod HPV-typer, som forårsager ca. 90% af cervixcancertilfælde, mere end 95% af adenocarcinoma in situ (AIS), 75-85% af high-grade cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 85-90 % af HPV-relateret vulvacancertilfælde, 90-95 % af HPV-relateret high-grade vulva intraepitelial neoplasi (VIN 2/3), 80-85% af HPV-relateret vagina cancertilfælde, 75-85 % af HPV-relateret high-grade vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3), 90-95% af HPV-relaterede analcancertilfælde, 85-90% af HPV-relateret high-grade anal intraepitelial neoplasi (AIN2/3) og 90% af kondylomer.

Indikationen for Gardasil 9 er baseret på:

- ikke-inferiør immunogenicitet mellem Gardasil 9 og qHPV-vaccinen for HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos piger på mellem 9 og 15 år, kvinder og mænd på mellem 16 og 26 år; derfor kan det udledes, at effekten af Gardasil 9 mod persistente infektioner og sygdomme relateret til HPV-type 6, 11, 16 eller 18 er sammenlignelig med effekten af qHPV-vaccinen.
- påvisning af effekt mod persistente infektioner og sygdomme relateret til HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 hos piger og kvinder på mellem 16 og 26 år, og

- påvisning af ikke-inferiør immunogenicitet mod Gardasil 9 HPV-typer hos drenge og piger på mellem 9 og 15 år og mænd på mellem 16 og 26 år, sammenlignet med piger og kvinder på mellem 16 og 26 år.

Kliniske studier af qHPV-vaccine

Effekt hos 16-26 år gamle kvinder og mænd

Effekten blev evalueret i 6 placebo-kontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede kliniske fase II og III studier, der evaluerede 28.413 personer (20.541 piger og kvinder på mellem 16 og 26 år, 4.055 drenge og mænd på mellem 16 og 26 år, 3.817 kvinder mellem 24 og 45 år gamle. qHPV-vaccinen var effektiv til at reducere antallet af CIN (alle grader inklusive CIN 2/3); AIS; kondylomer; VIN 2/3; og VaIN 2/3 relateret til vaccine-HPV-type 6, 11, 16 eller 18 hos de piger og kvinder, som var PCR-negative og seronegative ved baseline (Tabel 2). qHPV-vaccinen var effektiv til at reducere antallet af kondylomer relateret til vaccine-HPV-type 6 og 11 hos de drenge og mænd, som var PCR-negative og seronegative ved baseline. Effekten mod penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasie (PIN) grad 1/2/3 eller penil/perineal/perianal cancer blev ikke påvist, da antallet af tilfælde var for lavt til at være statistisk signifikant (Tabel 2). qHPV-vaccinen var effektiv til at reducere antallet af anal intraepitelial neoplasie (AIN) grad 2 og 3 relateret til vaccine-HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos de drenge og mænd, som var PCR-negative og seronegative ved baseline (Tabel 2).

Tabel 2: Analyse af effekten af qHPV-vaccine i PPE*-populationen for vaccine-HPV-typer

| Sygdoms effektmål | qHPV | | Placebokontrol | | % Effekt (95% CI) |
|---------------------------------------------------------------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------------|
| | N | Antal tilfælde | N | Antal tilfælde | |
| Piger og kvinder på mellem 16 og 26 år[†] | | | | | |
| HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3 eller AIS** | 8493 | 2 | 8464 | 112 | 98,2 (93,5; 99,8) |
| HPV 6-, 11-, 16-, eller 18-relateret CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS | 7864 | 9 | 7865 | 225 | 96,0 (92,3; 98,2) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret VIN 2/3 | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100,0 (67,2; 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret VaIN 2/3 | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100,0 (55,4; 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede kondylomer | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99,0 (96,2; 99,9) |
| Drenge og mænd på mellem 16 og 26 år | | | | | |
| Ekstern HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede genitale læsioner*** | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90,6 (70,1; 98,2) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede kondylomer*** | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89,3 (65,3; 97,9) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret PIN 1/2/3*** | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100,0 (-52,1; 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret AIN 2/3**** | 194 | 3 | 208 | 13 | 74,9 (8,8; 95,4) |

*PPE-populationen bestod af personer, som fik alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter inklusion, ikke afveg fra studieprotokollen i større grad og var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevant/relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

[†]Analyser af de kombinerede forsøg blev prospektivt planlagt og inkluderede brugen af lignende kriterier for adgang til studiet.

N=Antallet af personer med mindst 1 opfølgingsbesøg efter måned 7.

CI=Konfidensinterval.

**Patienter blev fulgt i op til 4 år (median 3,6 år)

***Median varighed af opfølgning 2,4 år

****Median varighed af opfølgning var 2,15 år

Effekt hos kvinder på mellem 24 og 45 år

Effekten af qHPV-vaccine hos kvinder på mellem 24 og 45 år blev vurderet i et placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret klinisk fase III studie (Protokol 019, FUTURE III) og inkluderede i alt 3.817 kvinder.

I PPE-populationen var effekten af qHPV-vaccine mod det samlede antal tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede persistente infektioner, kondylomer, vulvale og vaginale læsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8). Effekten af qHPV-vaccine mod det samlede antal tilfælde af HPV 16- eller 18-relaterede persistente infektioner, kondylomer, vulvale og vaginale læsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer var 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

Langsigtede effektstudier

En undergruppe af forsøgspersoner følges på nuværende tidspunkt i op til 10 til 14 år efter qHPV-vaccination for sikkerhed, immunogenicitet og beskyttelse mod kliniske sygdomme relateret til HPV-type 6/11/16/18.

Persistens af antistofrespons (efter dosis 3) er blevet observeret i 10 år hos unge på mellem 9 og 15 år på vaccinationstidspunktet; 9 år hos kvinder på mellem 16 og 23 år på vaccinationstidspunktet; 6 år hos mænd på mellem 16 og 26 år på vaccinationstidspunktet og 8 år hos kvinder på mellem 24 og 45 år på vaccinationstidspunktet.

I den langsigtede forlængelse af registreringsstudiet med 16-23 årige kvinder, der var vaccineret med qHPV-vaccine i basisstudiet (n=1984), blev der ikke observeret nogen tilfælde af HPV-sygdomme (HPV-typer 6/11/16/18 relaterede CIN high-grade) i ca. 10 år. I dette studie blev en varig beskyttelse statistisk påvist i ca. 8 år.

I langsigtede forlængelser af kliniske studier blev beskyttelse observeret efter dosis 3 hos PPE-populationen. PPE-populationen bestod af personer, som:

- fik alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter inklusion, ikke afveg i væsentlig grad fra studieprotokollen,
- var seronegative over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1, og blandt personer på 16 år eller ældre ved inklusionen i basisstudiet, var PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) før dosis 1 og til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

I disse forlængelser af kliniske studier blev der ikke observeret nogen tilfælde af high-grade intraepitelial neoplasi eller nogen tilfælde af kondylomer hos forsøgspersoner, som fik qHPV-vaccine i basisstudiet:

- gennem 10,7 år hos piger (n=369) og 10,6 år hos drenge (n=326) på 9-15 år på vaccinationstidspunktet (median opfølgning på henholdsvis 10,0 år og 9,9 år);
- gennem 9,6 år hos mænd (n=918) på 16-26 år på vaccinationstidspunktet (median opfølgning på 8,5 år); og
- gennem 8,4 år hos kvinder (n=684) på 24-45 år på vaccinationstidspunktet (median opfølgning på 7,2 år).

Effekt hos HIV-smittede forsøgspersoner

Et studie, der dokumenterede sikkerheden og immunogeniciteten af qHPV-vaccine blev udført med 126 HIV-smittede forsøgspersoner på mellem 7 og 12 år med baseline CD4% ≥ 15 og mindst 3 måneder med højaktiv antiretroviral terapi (HAART) for forsøgspersoner med CD4% < 25 (hvoraf 96 fik qHPV-vaccine). Der opstod serokonversion til alle fire antigener hos flere end 96% af alle forsøgspersonerne. De geometriske middeltitre (GMT'er) var noget lavere end dem, der blev rapporteret hos ikke-HIV-smittede forsøgspersoner i samme alder i andre studier. Den kliniske relevans af den lavere respons er ukendt. Sikkerhedsprofilen var lig profilen hos ikke-HIV-smittede forsøgspersoner i andre studier. CD4% eller plasma-HIV-RNA blev ikke påvirket af vaccination.

Kliniske studier med Gardasil 9

Effekt og/eller immunogenicitet af Gardasil 9 blev vurderet i otte kliniske studier. Kliniske studier, der evaluerede effekten af Gardasil 9 i forhold til placebo, var ikke acceptable, fordi HPV-vaccination anbefales og implementeres i mange lande til beskyttelse mod HPV-smitte og sygdom.

Derfor evaluerede det afgørende kliniske studie (Protokol 001) effekten af Gardasil 9 vha. qHPV-vaccine som komparator.

Effekten mod HPV-type 6, 11, 16 og 18 blev primært vurderet vha. en bridging strategi, som påviste sammenlignelig immunogenicitet (som målt ved geometriske middeltitre [GMT]) af Gardasil 9 sammenlignet med qHPV-vaccine (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 og GDS07C/Protocol 020).

I det afgørende studie Protokol 001 blev effekten af Gardasil 9 mod HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 evalueret i sammenligning med qHPV-vaccine hos kvinder på mellem 16 og 26 år (N=14.204: 7.099 som fik Gardasil 9; 7.105 som fik qHPV-vaccine).

Protokol 002 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos piger og drenge på mellem 9 og 15 år og kvinder på mellem 16 og 26 år (N=3.066: 1.932 piger; 666 drenge; og 468 kvinder som fik Gardasil 9).

Protokol 003 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos mænd på mellem 16 og 26 år og kvinder på mellem 16 og 26 år (1.103 heteroseksuelle mænd [HM]; 313 mænd som har sex med mænd [MSM]; og 1.099 kvinder som fik Gardasil 9).

Protokol 005 og 007 evaluerede Gardasil 9, der blev administreret samtidigt med vacciner, der rutinemæssigt anbefales for piger og drenge på mellem 11 og 15 år (N=2.295).

Protokol 006 evaluerede administration af Gardasil 9 til piger og kvinder på mellem 12 og 26 år, som tidligere var blevet vaccineret med qHPV-vaccine (N=921; 615 fik Gardasil 9 og 306 fik placebo).

GDS01C/Protokol 009 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos piger på mellem 9 og 15 år (N=600; 300 fik Gardasil 9 og 300 fik qHPV-vaccine).

GDS07C/Protokol 020 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos mænd på mellem 16 og 26 år (N=500; 249 fik Gardasil 9 og 251 fik qHPV vaccine).

Protokol 010 evaluerede immunogenicitet af 2 doser Gardasil 9 hos piger og drenge mellem 9 og 14 år gamle, og 3 doser Gardasil 9 hos piger mellem 9 og 14 år gamle og kvinder mellem 16 og 26 år gamle (N=1.518; 753 piger; 451 drenge og 314 kvinder).

Studier der understøtter effekten af Gardasil 9 mod HPV-type 6, 11, 16 og 18

Gardasil 9 blev sammenlignet med qHPV-vaccine i forhold til HPV-type 6, 11, 16 og 18 på en population af kvinder på mellem 16 og 26 år fra Protokol 001, piger på mellem 9 og 15 år fra GDS01C/Protokol 009 og mænd på mellem 16 og 26 år fra GDS07C/Protokol 020.

Der blev udført en statistisk analyse af ikke-inferioritet ved måned 7, som sammenlignede cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT'er blandt personer, som fik Gardasil 9 og personer, som fik Gardasil. Immunrespons målt som GMT for Gardasil 9 var ikke-inferiør over for immunresponser over for Gardasil (Tabel 3). I kliniske studier blev 98,2% til 100% af dem, som fik Gardasil 9, seropositive for antistoffer mod alle 9 vaccinetyper ved måned 7 på tværs af alle de testede grupper.

Tabel 3: Sammenligning af immunrespons (baseret på cLIA) mellem Gardasil 9 og qHPV-vaccine for HPV-type 6, 11, 16 og 18 i PPI*-populationen med piger på mellem 9 og 15 år og mænd og kvinder på mellem 16 og 26 år.

| POPULATION | Gardasil 9 | | qHPV-vaccine | | Gardasil 9/ qHPV-vaccine | |
|-------------------------------|----------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | N (n) | GMT (95% CI) mMU [§] /ml | N (n) | GMT (95% CI) mMU [§] /ml | GMT Forhold | (95% CI) [#] |
| Anti-HPV 6 | | | | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 300 (273) | 1679,4 (1518,9; 1856,9) | 300 (261) | 1565,9 (1412,2; 1736,3) | 1,07 | (0,93; 1,23) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 6792 (3993) | 893,1 (871,7; 915,1) | 6795 (3975) | 875,2 (854,2; 896,8) | 1,02 | (0,99; 1,06) [†] |
| Mænd på mellem 16 og 26 år | 249 (228) | 758,3 (665,9; 863,4) | 251 (226) | 618,4 (554,0; 690,3) | 1,23 | (1,04; 1,45) [†] |
| Anti-HPV 11 | | | | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 300 (273) | 1315,6 (1183,8; 1462,0) | 300 (261) | 1417,3 (1274,2; 1576,5) | 0,93 | (0,80; 1,08) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 6792 (3995) | 666,3 (649,6; 683,4) | 6795 (3982) | 830,0 (809,2; 851,4) | 0,80 | (0,77; 0,83) [†] |
| Mænd på mellem 16 og 26 år | 249 (228) | 681,7 (608,9; 763,4) | 251 (226) | 769,1 (683,5; 865,3) | 0,89 | (0,76; 1,04) [†] |
| Anti-HPV 16 | | | | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 300 (276) | 6739,5 (6134,5; 7404,1) | 300 (270) | 6887,4 (6220,8; 7625,5) | 0,97 | (0,85; 1,11) [†] |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 6792 (4032) | 3131,1 (3057,1; 3206,9) | 6795 (4062) | 3156,6 (3082,3; 3232,7) | 0,99 | (0,96; 1,03) [†] |
| Mænd på mellem 16 og 26 år | 249 (234) | 3924,1 (3513,8; 4382,3) | 251 (237) | 3787,9 (3378,4; 4247,0) | 1,04 | (0,89; 1,21) [†] |
| Anti-HPV 18 | | | | | | |
| Piger på mellem 9 til 15 år | 300 (276) | 1956,6 (1737,3; 2203,7) | 300 (269) | 1795,6 (1567,2; 2057,3) | 1,08 | (0,91; 1,29) [†] |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 6792 (4539) | 804,6 (782,7; 827,1) | 6795 (4541) | 678,7 (660,2; 697,7) | 1,19 | (1,14; 1,23) [†] |
| Mænd på mellem 16 og 26 år | 249 (234) | 884,3 (766,4; 1020,4) | 251 (236) | 790,9 (683,0; 915,7) | 1,12 | (0,91; 1,37) [†] |

*PPI-populationen bestod af personer, der fik alle 3 vaccinationer inden for et prædefineret interval af dage, ikke afveg fra studieprotokollen i større grad, opfyldte prædefinerede kriterier for intervallet mellem måned 6- og måned 7-besøget, var seronegative over for de(n) relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og blandt 16- til 26-årige kvinder var PCR-negative over for de(n) relevante HPV-type(r) før dosis 1 til og med én måned efter dosis 3 (måned 7).

[§]mMU=milli-Merck-enheder.

[†]p-værdi<0,001.

[#]Demonstration af den krævede non-inferioritet, at den lavere grænse på 95% CI af GMT forholdet skal være højere end 0,67.

CI=Konfidensinterval.

GMT=Geometriske middeltitre.

cLIA= Kompetitiv Luminex-baseret immunanalyse.

N=Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, som fik mindst en injektion.

n=Antal personer der bidrog til analysen.

Studier der understøtter effekten af Gardasil 9 mod HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58

Effekten af Gardasil 9 hos kvinder på mellem 16 og 26 år blev vurderet i et aktivt, komparator-kontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret klinisk studie (Protokol 001), som inkluderede i alt 14.204 kvinder (Gardasil 9 = 7.099; qHPV-vaccine = 7.105). Forsøgspersoner blev fulgt op til 67 måneder efter dosis 3 med en gennemsnitlig varighed på 43 måneder efter dosis 3.

Gardasil 9 var effektiv til at forebygge HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret persistent infektion og sygdom (Tabel 4). Gardasil 9 reducerede også antallet af tilfælde af HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-

relaterede Pap-test abnormiteter, cervikale og eksterne genitale procedurer (dvs. biopsier) og cervikale definitive terapiprocedurer (Tabel 4).

Tabel 4: Analyse af effekten af Gardasil 9 mod HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE[‡]-populationen med kvinder på mellem 16 og 26 år

| Sygdoms effektmål | Gardasil 9 N=7099 | | qHPV-vaccine N=7105 | | % Effekt** (95% CI) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-------------------------|
| | n | Antal tilfælde* | n | Antal tilfælde* | |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN 2/3, AIS, cervixcancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvacancer og vaginal cancer ^a | 6016 | 1 | 6017 | 38 | 97,4 (85,0; 99,9) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN 2/3 eller AIS ^a | 5949 | 1 | 5943 | 35 | 97,1 (83,5; 99,9) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN2 | 5949 | 1 | 5943 | 32 | 96,9 (81,5; 99,8) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN3 | 5949 | 0 | 5943 | 7 | 100 (39,4; 100) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret VIN 2/3, VaIN 2/3 | 6009 | 0 | 6012 | 3 | 100,0 (-71,5; 100,0) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret persistent infektion ≥ 6 måneder [§] | 5941 | 41 | 5955 | 946 | 96,0 (94,6; 97,1) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret persistent infektion ≥ 12 måneder [¶] | 5941 | 23 | 5955 | 657 | 96,7 (95,1; 97,9) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret ASC-US HR-HPV-positiv eller værre Pap [#] abnormitet | 5883 | 37 | 5882 | 506 | 92,9 (90,2; 95,1) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterede cervikale definitive terapiprocedurer [†] | 6013 | 4 | 6014 | 41 | 90,2 (75,0; 96,8) |

[‡]PPE-populationen bestod af personer, der fik alle 3 vaccinationer inden for ét år efter inklusion, ikke afveg fra studieprotokollen i større grad, var naive (PCR-negative og seronegative) over for de(n) relevante HPV-type(r) (type 31, 33, 45, 52 og 58) før dosis 1, og som forblev PCR-negative over for de(n) relevante HPV-type(r) til og med én måned efter dosis 3 (måned 7).

N=Antal personer, der var randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, der fik mindst én injektion.

n=Antal personer, der bidrog til analysen.

[§]Persistent infektion registreret i prøver fra to eller flere på hinanden følgende besøg med 6 måneders mellemrum (± 1 måneds besøgsvindue).

[¶]Persistent infektion registreret i prøver fra tre eller flere på hinanden følgende besøg med 6 måneders mellemrum (± 1 måneds besøgsvindue).

[#]Papanicolaou test.

CI=Konfidensinterval.

ASC-US=Atypiske pladeceller af ubestemt signifikans.

HR=Høj risiko.

* Antallet af personer med mindst et opfølgingsbesøg efter måned 7

** Forsøgspersoner blev fulgt i op til 67 måneder efter dosis 3 (median 43 måneder efter dosis 3)

^a der blev ikke konstateret nogen tilfælde af cervical cancer, VIN2/3, vulva- og vaginal cancer i PPE-populationen

[†] LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) eller konisering

Yderligere evaluering af effekten af Gardasil 9 mod HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58

Da effekten af Gardasil 9 ikke kunne blive evalueret mod placebo, blev følgende eksplorative analyser udført.

Effektevaluering af Gardasil 9 mod high-grade cervikale sygdomme forårsaget af HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE

Effekten af Gardasil 9 mod CIN 2 og værre relateret til HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 sammenlignet med qHPV-vaccine var 94,4% (95% CI 78,8; 99,0) med 2/5.952 versus 36/5.947 tilfælde. Effekten af Gardasil 9 mod CIN 3 relateret til HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 sammenlignet med qHPV-vaccine var 100% (95% CI 46,3; 100,0) med 0/5.952 versus 8/5.947 tilfælde.

Virkning af Gardasil 9 mod cervikale biopsier og definitiv terapi relateret til HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE

Effekten af Gardasil 9 mod cervikal biopsi relateret til HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 sammenlignet med qHPV-vaccine var 95,9% (95% CI 92,7; 97,9) med 11/6016 versus 262/6018 tilfælde. Effekten af Gardasil 9 mod cervikal definitiv terapi (inklusive LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) eller konisering) relateret til HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 sammenlignet med qHPV-vaccine var 90,7% (95% CI 76,3; 97,0) med 4/6016 versus 43/6018 tilfælde.

Immunogenicitet

Den minimale anti-HPV titer, som giver en beskyttende effekt, er ikke fastlagt.

Type-specifikke immunanalyser med type-specifikke standarder blev brugt til at vurdere immunogenicitet for hver vaccine-HPV-type. Disse analyser målte antistoffer mod neutraliserende epitoper for hver HPV-type. Skalaen for hver af disse analyser er unik for hver HPV-type, så man kan ikke sammenligne på tværs af typer og med andre analyser.

Immunrespons over for Gardasil 9 ved måned 7

Immunogenicitet blev målt ved (1) procentdelen af personer, der var seropositive for antistoffer mod den relevante vaccine-HPV-type og (2) den geometriske middeltiter (GMT).

Gardasil 9 fremkaldte robuste anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 og anti-HPV 58 responser målt ved måned 7, i Protokol 001, 002, 005, 007 og GDS01C/Protokol 009 (Tabel 5). I kliniske studier blev 99,6% til 100% af dem, som fik Gardasil 9, seropositive for antistoffer mod alle 9 vaccintyper ved måned 7 på tværs af alle de testede grupper. GMT'er var højere for piger og drenge end for kvinder på mellem 16 og 26 år, og højere for drenge end for piger og kvinder.

Tabel 5: Oversigt over måned 7 anti-HPV cLIA geometriske middeltitre i PPI*-populationen

| Population | N | n | GMT (95% CI) mMU [§] /ml |
|-------------------------------|------|------|--------------------------------------|
| Anti-HPV 6 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2349 | 1744,6 (1684,7; 1806,7) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1055 | 2085,3 (1984,2; 2191,6) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4321 | 893,7 (873,5; 914,3) |
| Anti-HPV 11 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2350 | 1289,7 (1244,3; 1336,8) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1055 | 1469,2 (1397,7; 1544,4) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4327 | 669,3 (653,6; 685,4) |
| Anti-HPV 16 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2405 | 7159,9 (6919,7; 7408,5) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1076 | 8444,9 (8054,2; 8854,5) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4361 | 3159,0 (3088,6; 3231,1) |
| Anti-HPV 18 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2420 | 2085,5 (2002,2; 2172,3) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1074 | 2620,4 (2474,3; 2775,2) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4884 | 809,9 (789,2; 831,1) |
| Anti-HPV 31 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2397 | 1883,3 (1811,3; 1958,1) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1069 | 2173,5 (2057,0; 2296,6) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4806 | 664,8 (647,4; 682,6) |
| Anti-HPV 33 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2418 | 960,6 (927,5; 994,9) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1076 | 1178,6 (1120,9; 1239,4) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 5056 | 419,2 (409,6; 429,1) |
| Anti-HPV 45 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2430 | 728,7 (697,6; 761,2) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1079 | 841,7 (790,0; 896,7) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 5160 | 254,1 (247,0; 261,5) |
| Anti-HPV 52 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2426 | 978,2 (942,8; 1015,0) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1077 | 1062,2 (1007,2; 1120,2) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4792 | 382,4 (373,0; 392,0) |
| Anti-HPV 58 | | | |
| Piger på mellem 9 og 15 år | 2805 | 2397 | 1306,0 (1259,8; 1354,0) |
| Drenge på mellem 9 og 15 år | 1239 | 1072 | 1545,8 (1470,6; 1624,8) |
| Kvinder på mellem 16 og 26 år | 7260 | 4818 | 489,2 (477,5; 501,2) |

*PPI-populationen bestod af personer, der fik alle 3 vaccinationer inden for et prædefineret interval af dage, ikke afveg fra studieprotokollen i større grad, opfyldte prædefinerede kriterier for intervallet mellem måned 6- og måned 7-besøget, var seronegative over for de(n) relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og blandt 16- til 26-årige kvinder var PCR-negative over for de(n) relevante HPV-type(r) før dosis 1 til og med én måned efter dosis 3 (måned 7).

[§]mMU=milli-Merck-enheder.

cLIA= Kompetitiv Luminex-baseret immunanalyse.

CI=Konfidensinterval.

GMT=Geometriske middeltitre.

N=Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, som fik mindst en injektion.

n=Antal personer der bidrog til analysen.

Anti-HPV respons ved måned 7 blandt piger og drenge på mellem 9 og 15 år var sammenlignelig med anti-HPV responser hos kvinder på mellem 16 og 26 år i den kombinerede database for immunogenicitetsstudier for Gardasil 9.

På baggrund af denne bridging i immunogenicitet kan effekten af Gardasil 9 udledes hos piger og drenge på mellem 9 og 15 år.

I Protokol 003 var GMT'er for anti-HPV antistoffer ved måned 7 blandt drenge og mænd (HM) på mellem 16 og 26 år sammenlignelige med GMT'er for anti-HPV antistoffer blandt piger og kvinder på

mellem 16 og 26 år for HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. Høj immunogenicitet hos MSM på mellem 16 og 26 år blev også observeret, selv om den var lavere end hos HM, lig den for qHPV-vaccine. I Protokol 020/GDS07C, var GMT'er for anti-HPV antistoffer ved måned 7 blandt drenge og mænd (HM) på mellem 16 til 26 år sammenlignelige med GMT'er for anti-HPV blandt drenge og mænd (HM) på mellem 16 og 26 administreret med qHPV-vaccine for HPV 6, 11, 16 og 18. Disse resultater understøtter effekten af Gardasil 9 hos den mandlige population.

Der er ikke blevet udført studier hos kvinder, der er mere end 26 år gamle. Hos kvinder på mellem 27 og 45 år forventes effekten af Gardasil 9 for de 4 oprindelige typer baseret på (1) høj effekt af qHPV-vaccine hos kvinder på mellem 16 og 45 år og (2) sammenlignelig immunogenicitet af Gardasil 9 og qHPV-vaccine hos piger og kvinder på mellem 9 og 26 år.

Persistens af immunrespons over for Gardasil 9

Persistent antistofrespons efter et komplet sæt vaccinationer med Gardasil 9 er blevet undersøgt i en undergruppe af personer, som vil blive fulgt i mindst 10 år efter vaccinationen for sikkerhed, immunogenicitet og effektivitet.

Hos 9-15 årige piger og drenge (protokol 002) er persistent antistofrespons blevet påvist i mindst 3 år; afhængigt af HPV-type var 93 til 99% af forsøgspersonerne seropositive.

Hos 16-26 årige kvinder (protokol 001) er persistent antistofrespons blevet påvist i mindst 3,5 år; afhængigt af HPV-type var 78-98% af forsøgspersonerne seropositive. Effekten blev vedligeholdt hos alle forsøgspersoner uanset seropositivitetstatus for alle vaccine-HPV typer under hele studiet (op til 67 måneder efter dosis 3, median opfølgingsperiode på 43 måneder efter dosis 3).

GMT'er for HPV-6, -11, -16 og -18 var numerisk sammenlignelige hos forsøgspersoner, som modtog qHPV-vaccine eller Gardasil 9 i mindst 3,5 år.

Administration af Gardasil 9 til personer, som tidligere er blevet vaccineret med qHPV-vaccine

Protokol 006 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos 921 piger og kvinder (på mellem 12 og 26 år), som tidligere var blevet vaccineret med qHPV-vaccine. For forsøgspersoner, der fik Gardasil 9 efter 3 doser qHPV-vaccine, var der et interval på mindst 12 måneder mellem endt vaccination med qHPV-vaccine og begyndelsen af vaccination med Gardasil 9 med et 3-dosis regime (tidsintervallet lå på ca. 12 til 36 måneder).

Seropositivitet over for HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i per-protokol populationen lå på mellem 98,3 og 100% ved måned 7 hos personer, som fik Gardasil 9. GMT'erne over for HPV-type 6, 11, 16 og 18 var højere end i den population, som ikke tidligere havde fået qHPV-vaccinen i andre studier, hvorimod GMT'erne over for HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 var lavere. Den kliniske signifikans af denne observation kendes ikke.

Immunrespons over for Gardasil 9, når der anvendes en 2-dosis tidsplan hos personer mellem 9 til 14 år.

Protokol 010 målte HPV-antistofrespons over for 9 HPV typer efter Gardasil 9 vaccination i de følgende kohorter: piger og drenge på 9 til 14 år, der modtog 2 doser i et 6 måneders eller 12 måneders interval (+/- 1 måned); piger på 9 til 14 år som modtog 3 doser (ved 0, 2, 6 måneder); og kvinder på 16 til 26 år som modtog 3 doser (ved 0, 2, 6 måneder).

En måned efter den sidste dosis af det tildelte regimen blev mellem 97,9% og 100% af forsøgspersoner i alle grupper seropositive over for de 9 vaccine HPV typer. GMT'er var højere hos piger og drenge, der modtog 2 doser Gardasil 9 (enten ved 0, 6 måneder eller 0, 12 måneder) end 16 til 26 år gamle piger og kvinder, som modtog 3 dose Gardasil 9 (ved 0, 2, 6 måneder) for hver af de 9 vaccine HPV typer. På baggrund af denne immunogenicitetssammenligning, udledes effektiviteten af et 2-dosis regime af Gardasil 9 hos 9 til 14 år gamle piger og drenge.

I det samme studie med piger og drenge, som var 9 til 14 år gamle, var GMT'er en måned efter den sidste vaccinedosis numerisk lavere for nogle vaccintyper efter en 2-dosis tidsplan end efter en 3-dosis tidsplan (dvs. HPV-typer 18, 31, 45 og 52 efter 0, 6 måneder og HPV-type 45 efter 0, 12 måneder). Den kliniske relevans er ikke kendt.

Varighed af beskyttelse ved en 2-dosis tidsplan af Gardasil 9 er ikke fastsat.

Graviditet

Specifikke studier af Gardasil 9 hos gravide kvinder er ikke blevet udført. qHPV-vaccinen blev brugt som en aktiv kontrol under det kliniske udviklingsprogram for Gardasil 9.

I løbet af den kliniske udvikling af Gardasil 9 rapporterede 2.586 kvinder (1.347 i Gardasil 9-gruppen vs. 1.239 i qHPV-vaccinationsgruppen) mindst én graviditet. Typen af abnormiteter eller hyppigheden af graviditeter, som havde et negativt udfald, var sammenlignelig hos personer, som fik Gardasil 9 eller qHPV-vaccine, og konsistent med den almene befolkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Et studie med gentagen dosistoksicitet i rotter, som inkluderede en evaluering af enkelt-dosis toksicitet og lokal tolerance, viste ikke nogen speciel fare for mennesker.

Gardasil 9 administreret til hunrotter havde ikke nogen effekt på parringsevne, fertilitet eller embryoets eller fosterets udvikling.

Gardasil 9 administreret til hunrotter havde ikke nogen effekt på afkommets udvikling, adfærd, forplantningsevne eller fertilitet. Antistoffer mod alle 9 HPV-typer blev overført til afkommet under drægtighed og amning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
L-Histidin
Polysorbat 80
Natriumborat
Vand til injektion

Vedr. adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

Opbevares i et køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses. Lad hætteglasset blive i den ydre æske for at beskytte det mod lys.

Gardasil 9 skal administreres så hurtigt som muligt, efter det tages ud af køleskabet.

Stabilitetsdata indikerer, at vaccinenes komponenter er stabile i 72 timer, når de opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 25 °C eller mellem 0 °C og 2 °C. Efter denne periode skal Gardasil 9 bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at hjælpe sundhedspersoner ved midlertidige temperaturudsving.

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

Opbevares i et køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses. Den forfyldte injektionssprøjte skal opbevares i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Gardasil 9 skal administreres så hurtigt som muligt, efter det tages ud af køleskabet.

Stabilitetsdata indikerer, at vaccinenes komponenter er stabile i 72 timer, når de opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 25 °C eller mellem 0 °C og 2 °C. Efter denne periode skal Gardasil 9 bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at hjælpe sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

0,5 ml suspension i et hætteglas (glas) med prop (halobutyl) og flip-off plathætte (aluminium krympebånd) i en pakningsstørrelse på 1.

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

0,5 ml suspension i en forfyldt injektionssprøjte (glas) med stempelprop (silikoneret FluroTec-lamineret brombutyl elastomer) og en spidshætte (syntetisk isopren-brombutyl blanding) med to nåle i en pakningsstørrelse på 1 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

- Gardasil 9 kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Omrystes omhyggeligt før brug så det bliver en suspension. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.
- Inspicér suspensionen visuelt for partikler og misfarvning før administration. Bortskaf vaccinen, hvis der er partikler i den, og/eller hvis den fremstår misfarvet.
- Træk en 0,5 ml vaccinedosis ud af enkelt-dosis hætteglasset vha. en steril nål og sprøjte.

- Injiceres straks intramuskulært (IM), helst i deltoideområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.
- Vaccinen skal bruges som leveret. Hele den anbefalede dosis af vaccinen skal bruges.

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

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

- Gardasil 9 kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Den forfyldte sprøjte omrystes omhyggeligt før brug, så det bliver en suspension. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.
- Inspicér suspensionen visuelt for partikler og misfarvning før administration. Bortskaf vaccinen, hvis der er partikler i den, og/eller hvis den fremstår misfarvet.
- Der er to nåle med forskellig længde i pakken. Vælg den rigtige nål til intramuskulær (IM) administration afhængigt af din patients størrelse og vægt.
- Fastgør nålen ved at dreje med uret, indtil nålen sidder godt fast i sprøjten. Administrér hele dosen i henhold til standard protokol.
- Injiceres straks intramuskulært (IM), helst i deltoideområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.
- Vaccinen skal bruges som leveret. Hele den anbefalede dosis af vaccinen skal bruges.

Ubrugt eller overskydende materiale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/001
EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. Juni 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette produkt findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

B. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP. En opdateret

RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ DEN YDRE ÆSKE
Enkelt-dosis hætteglas, pakke med 1**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 suspension til injektion
Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml):

| | |
|------------------------------------------|-------|
| HPV-type 6 L1-protein | 30 µg |
| HPV-type 11 og 18 L1-protein | 40 µg |
| HPV-type 16 L1-protein | 60 µg |
| HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 L1-protein | 20 µg |

adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphat-sulfat (0,5 mg Al).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til injektion
1 hætteglas (0,5 ml).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug.
Omrystes omhyggeligt før brug.
Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i et køleskab. Må ikke fryses.
Lad hætteglasset blive i den ydre æske for at beskytte det mod lys.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Parti

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
TEKST PÅ HÆTTEGLASSET ETIKET**

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

Gardasil 9
Injektion
IM

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Parti

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MSD VACCINS

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ DEN YDRE ÆSKE
Forfyldt sprøjte med 2 nåle, pakke med 1, 10**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 suspension til injektion i en forfyldt sprøjte
Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml):
HPV-type 6 L1-protein 30 µg
HPV-type 11 og 18 L1-protein 40 µg
HPV-type 16 L1-protein 60 µg
HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 L1-protein 20 µg

adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphat-sulfat (0,5 mg Al).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Natriumchlorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension til injektion
1 forfyldt sprøjte (0,5 ml) med 2 nåle
10 forfyldte sprøjter (0,5 ml) med hver 2 nåle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug.
Omrystes omhyggeligt før brug.
Læs indlægssedlen før brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i et køleskab. Må ikke fryses.
Den forfyldte sprøjte skal opbevares i den ydre æske for at beskytte den mod lys.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Parti

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Tekst på etiketten på den forfyldte sprøjte

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

Gardasil 9
Injektion
i.m.
Human papillomavirus 9-valent vaccine

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Parti

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MSD VACCINS

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gardasil 9 suspension til injektion

Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du evt. kan få. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Gardasil 9
3. Sådan skal du bruge Gardasil 9
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Gardasil 9 er en vaccine til børn og unge fra 9 år og til voksne. Den gives som beskyttelse mod sygdomme forårsaget af Human papillomavirus HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Disse sygdomme inkluderer præcancer læsioner og cancer i de kvindelige kønsorganer (cervix, vulva og vagina), præcancer læsioner og cancer i anus samt kondylomer (kønsvorter) hos mænd og kvinder.

Gardasil 9 er blevet undersøgt hos mænd og kvinder på mellem 9 og 26 år.

Gardasil 9 beskytter mod de HPV-typer, der forårsager de fleste af disse sygdomme.

Gardasil 9 er beregnet til at beskytte mod disse sygdomme. Vaccinen er ikke beregnet til at behandle HPV-relaterede sygdomme. Gardasil 9 har ikke nogen effekt på personer, som allerede har en aktiv infektion eller sygdom forbundet med nogen af de HPV-typer, der er i vaccinen. Dog kan Gardasil 9 stadigvæk beskytte personer, som allerede er smittet med en eller flere vaccine-HPV-typer, mod de andre HPV-typer i vaccinen.

Gardasil 9 kan ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

Når en person er vaccineret med Gardasil 9, stimuleres immunforsvaret (kroppens naturlige forsvar) til at producere antistoffer mod de ni vaccine-HPV-typer, hvilket hjælper med at beskytte mod sygdomme forårsaget af disse virus.

Hvis du eller dit barn modtager Gardasil 9 som den første dosis, skal du/dit barn fuldføre hele vaccinationsprogrammet med Gardasil 9.

Hvis du eller dit barn allerede har fået en HPV-vaccine, skal du spørge din læge, om Gardasil 9 er

rigtig for dig.

Gardasil 9 skal bruges i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Gardasil 9

Tag ikke Gardasil 9 hvis du eller dit barn

- er allergisk over for et af de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet under "andre indholdsstoffer" i punkt 6).
- udvikler en allergisk reaktion efter at have fået en dosis Gardasil eller Silgard (HPV-type 6, 11, 16 og 18) eller Gardasil 9.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du eller dit barn:

- har en blødersygdom (en sygdom som gør, at du bløder mere end normalt), f.eks. hæmofili;
- har et svækket immunforsvar, f.eks. pga. en genetisk defekt, HIV-smitte eller medicin, som påvirker immunforsvaret;
- lider af en sygdom med høj feber. Men lav feber eller infektion i de øvre luftveje (f.eks. en forkølelse) er ikke i sig selv grund til at udskyde vaccinationen.

Der er nogen (mest unge), der besvimer og nogle gange falder efter en nåleinjektion. Derfor skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du besvimedede ved en tidligere injektion.

Som med enhver vaccine vil Gardasil 9 måske ikke yde fuld beskyttelse for alle, som får vaccinen.

Gardasil 9 beskytter ikke mod alle typer Human papillomavirus. Derfor skal man fortsætte med at tage passende forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme.

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig cervikal screening. Hvis du er kvinde, **skal du fortsætte med at følge din læges råd om cervikale screenings prøver/Pap-tests og forebyggende og beskyttende foranstaltninger.**

Hvilke andre vigtige oplysninger skal du eller dit barn have om Gardasil 9.

Beskyttelsens varighed kendes ikke. Langvarige opfølgingsstudier pågår for at fastslå, om det er nødvendigt med en booster-dosis.

Brug af anden medicin sammen med Gardasil 9

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager eller måske vil tage anden medicin eller har gjort det for nylig, inklusive ikke-receptpligtig medicin.

Gardasil 9 kan gives sammen med en kombineret boostervaccine, der indeholder difteri (d) og tetanus (T) sammen med enten pertussis [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vacciner) på separate injektionssteder (en anden del af kroppen f.eks. den anden arm eller det andet ben) ved samme besøg.

Gardasil 9 vil muligvis ikke have en optimal effekt, hvis det bruges sammen med medicin, der undertrykker immunforsvaret.

Hormonelle præventionsmidler (f.eks. p-piller) nedsatte ikke den beskyttelse, man opnåede ved at tage Gardasil 9.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får denne vaccine.

Gardasil 9 kan gives til kvinder, som ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Gardasil 9 kan i lettere grad og midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4 "Bivirkninger").

Gardasil 9 indeholder natriumchlorid.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. reelt set "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Gardasil 9

Gardasil 9 gives som en injektion af din læge. Gardasil 9 er beregnet til unge og voksne fra 9 års alderen og efter.

Hvis du er mellem 9 og inklusive 14 år gammel på tidspunktet for din første injektion

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 2-dosistidsplan:

- Første injektion: på valgt dato
- Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter første injektion

Hvis den anden vaccinedosis administreres tidligere end 5 måneder efter den første dosis, skal en tredje dosis altid administreres.

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 3-dosistidsplan

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end en måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

Alle tre doser skal gives inden for en 1-årig periode. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger.

Hvis du er over 15 år på tidspunktet for den første injektion

Gardasil 9 bør administreres i henhold til en 3-dosistidsplan

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end en måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

Alle tre doser skal gives inden for en 1-årig periode. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger.

Det anbefales, at personer, der får Gardasil 9 som første dosis, fuldfører hele vaccinationsprogrammet med Gardasil 9.

Gardasil 9 gives som en injektion gennem huden ind i muskelen (helst muskelen i overarmen eller låret).

Hvis du har glemt at tage en dosis Gardasil 9

Hvis du ikke får en planlagt dosis, vil din læge afgøre, hvornår du skal have den manglende dosis. Det er vigtigt, at du følger din læges eller sygeplejerskes anvisninger ang. besøgene for de opfølgende

doser. Hvis du glemmer eller ikke er i stand til at gå til lægen på det planlagte tidspunkt, skal du spørge lægen til råds. Når Gardasil 9 gives som din første dosis, bør vaccinationsprogrammet fuldføres med Gardasil 9 og ikke en anden HPV-vaccine.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide om brugen af denne vaccine.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan opstå efter brug af Gardasil 9:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 mennesker): bivirkninger på injektionsstedet (smerte, hævelse og rødmen) og hovedpine.

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker): bivirkninger på injektionsstedet (blåt mærke og kløe), feber, træthed, svimmelhed og kvalme.

Når Gardasil 9 blev givet sammen med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine ved samme besøg, var der flere tilfælde af hævelse på injektionsstedet.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med GARDASIL eller SILGARD og kan muligvis også opstå, efter man har fået GARDASIL 9:

Besvimelse, nogle gange ledsaget af rysten eller stivhed, er blevet rapporteret. Selv om besvimelse er ualmindeligt, skal patienter observeres i 15 minutter, efter de har fået HPV-vaccine.

Der er blevet rapporteret om allergiske reaktioner. Nogle af disse reaktioner har været svære. Symptomer kan inkludere vejrtrækningsproblemer, pibende vejrtrækning, nældefeber og/eller udslæt.

Som med andre vacciner inkluderer rapporterede bivirkninger ved general brug: hævede kirtler (nakke, armhule eller lyske); muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkrop eller forvirring (Guillain-Barré Syndrome, akut dissemineret encephalomyelitis); opkastning, ledsmerter, ømme muskler, unormal træthed eller svaghed, kuldegysninger, generel utilpashed, mere blødning eller lettere ved at få blå mærker end normalt samt hudinfektion ved injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn

Brug ikke denne vaccine efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasetiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i et køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke fryses. Lad hætteglasset blive i den ydre æske for at beskytte det mod lys.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gardasil 9 indeholder

Det aktive stof er; højtuprenset ikke-infektiøst protein for hver af Human papillomavirus HPV-typerne (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

| | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| Human papillomavirus ¹ type 6 L1 protein ^{2,3} | 30 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 11 L1 protein ^{2,3} | 40 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 16 L1 protein ^{2,3} | 60 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3} | 40 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 31 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 33 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 45 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 52 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 58 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |

¹Human Papillomavirus = HPV

²L1 protein i form af viruslignende partikler dannet i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) vha. rekombinant DNA-teknologi.

³adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat-adjuvans (0,5 mg Al).

Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat er tilsat vaccinen som et adjuvans. Adjuvanser tilsættes for at forbedre vacciners immunreaktion.

De andre indholdsstoffer i vaccinesuspensionen er: natriumchlorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

1 dosis Gardasil 9 suspension til injektion indeholder 0,5 ml.

Før omrystning kan Gardasil 9 fremstå som en klar væske med et hvidt bundfald. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.

Gardasil 9 fås i en pakke med 1.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Frankrig

Fremstiller

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32 (0) 27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
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 VACCINS
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@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: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:**

- Gardasil 9 kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Omrystes omhyggeligt før brug så det bliver en suspension. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.
- Inspicér suspensionen visuelt for partikler og misfarvning før administration. Bortskaf vaccinen, hvis der er partikler til stede, og/eller hvis den fremstår misfarvet.
- Træk en 0,5 ml dosis af vaccinen ud af hætteglasset med en steril nål og sprøjte.
- Injiceres straks intramuskulært (IM), helst i deltoideområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.
- Vaccinen skal bruges som leveret. Hele den anbefalede dosis af vaccinen skal bruges.

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gardasil 9 suspension til injektion i en forfyldt sprøjte Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du evt. kan få. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Gardasil 9
3. Sådan skal du bruge Gardasil 9
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Gardasil 9 er en vaccine til børn og unge fra 9 år og til voksne. Den gives som beskyttelse mod sygdomme forårsaget af Human papillomavirus HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Disse sygdomme inkluderer præcancer læsioner og cancer i de kvindelige kønsorganer (cervix, vulva og vagina), præcancer læsioner og cancer i anus samt kondylomer (kønsvorter) hos mænd og kvinder.

Gardasil 9 er blevet undersøgt hos mænd og kvinder på mellem 9 og 26 år.

Gardasil 9 beskytter mod de HPV-typer, der forårsager de fleste af disse sygdomme.

Gardasil 9 er beregnet til at beskytte mod disse sygdomme. Vaccinen er ikke beregnet til at behandle HPV-relaterede sygdomme. Gardasil 9 har ikke nogen effekt på personer, som allerede har en aktiv infektion eller sygdom forbundet med nogen af de HPV-typer, der er i vaccinen. Dog kan Gardasil 9 stadigvæk beskytte personer, som allerede er smittet med en eller flere vaccine-HPV-typer, mod de andre HPV-typer i vaccinen.

Gardasil 9 kan ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

Når en person er vaccineret med Gardasil 9, stimuleres immunforsvaret (kroppens naturlige forsvar) til at producere antistoffer mod de ni vaccine-HPV-typer, hvilket hjælper med at beskytte mod sygdomme forårsaget af disse virus.

Hvis du eller dit barn modtager Gardasil 9 som den første dosis, skal du/dit barn fuldføre hele vaccinationsprogrammet med Gardasil 9.

Hvis du eller dit barn allerede har fået en HPV-vaccine, skal du spørge din læge om Gardasil 9 er rigtig for dig.

Gardasil 9 skal bruges i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Gardasil 9

Tag ikke Gardasil 9 hvis du eller dit barn

- er allergisk over for et af de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet under "andre indholdsstoffer" i punkt 6).
- udvikler en allergisk reaktion efter at have fået en dosis Gardasil eller Silgard (HPV-type 6, 11, 16 og 18) eller Gardasil 9.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du eller dit barn:

- har en blødersygdom (en sygdom som gør, at du bløder mere end normalt), f.eks. hæmofili;
- har et svækket immunforsvar, f.eks. pga. en genetisk defekt, HIV-smitte eller medicin, som påvirker immunforsvaret;
- lider af en sygdom med høj feber. Men en lav feber eller infektion i de øvre luftveje (f.eks. en forkølelse) er ikke i sig selv grund til at udskyde vaccinationen.

Der er nogen (mest unge), der besvimer og nogle gange falder efter en nåleinjektion. Derfor skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du besvimed ved en tidligere injektion.

Som med enhver vaccine vil Gardasil 9 måske ikke yde fuld beskyttelse for alle, som får vaccinen.

Gardasil 9 beskytter ikke mod alle typer Human papillomavirus. Derfor skal man fortsætte med at tage passende forholdsregler mod seksuelt overførte sygdomme.

Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig cervikal screening. Hvis du er kvinde, **skal du fortsætte med at følge din læges råd om cervikale screenings prøver/Pap-tests og forebyggende og beskyttende foranstaltninger**

Hvilke andre vigtige oplysninger skal du eller dit barn have om Gardasil 9

Beskyttelsens varighed kendes ikke. Langvarige opfølgingsstudier pågår for at fastslå, om det er nødvendigt med en booster-dosis.

Brug af anden medicin sammen med Gardasil 9

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager eller måske vil tage anden medicin eller har gjort det for nylig, inklusive ikke-receptpligtig medicin.

Gardasil 9 kan gives sammen med en kombineret boostervaccine, der indeholder difteri (d) og tetanus (T) sammen med enten pertussis [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitis [inaktiveret] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vacciner) på separate injektionssteder (en anden del af kroppen f.eks. den anden arm eller det andet ben) ved samme besøg.

Gardasil 9 vil muligvis ikke have en optimal effekt, hvis det bruges sammen med medicin, der undertrykker immunforsvaret.

Hormonelle præventionsmidler (f.eks. p-piller) nedsatte ikke den beskyttelse, man opnåede ved at tage Gardasil 9.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får denne vaccine.

Gardasil 9 kan gives til kvinder, som ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Gardasil 9 kan i lettere grad og midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4 "Bivirkninger").

Gardasil 9 indeholder natriumchlorid

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. reelt set "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Gardasil 9

Gardasil 9 gives som en injektion af din læge. Gardasil 9 er beregnet til unge og voksne fra 9 års alderen og efter

Hvis du er mellem 9 og inklusive 14 år gammel på tidspunktet for din første injektion

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 2-dosistidsplan:

- Første injektion: på valgt dato
- Anden injektion: gives mellem 5 og 13 måneder efter første injektion

Hvis den anden vaccinedosis administreres tidligere end 5 måneder efter den første dosis, skal en tredje dosis altid administreres.

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 3-dosistidsplan

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end en måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

Alle tre doser skal gives inden for en 1-årig periode. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger.

Hvis du er over 15 år på tidspunktet for den første injektion

Gardasil 9 bør administreres i henhold til en 3-dosistidsplan

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end en måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

Alle tre doser skal gives inden for en 1-årig periode. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger.

Det anbefales, at personer, der får Gardasil 9 som første dosis, fuldfører hele vaccinationsprogrammet med Gardasil 9.

Gardasil 9 gives som en injektion gennem huden ind i muskelen (helst muskelen i overarmen eller låret).

Hvis du har glemt at tage en dosis Gardasil 9

Hvis du ikke får en planlagt dosis, vil din læge afgøre, hvornår du skal have den manglende dosis. Det er vigtigt, at du følger din læges eller sygeplejerskes anvisninger ang. besøgene for de opfølgende

doser. Hvis du glemmer eller ikke er i stand til at gå til lægen på det planlagte tidspunkt, skal du spørge lægen til råds. Når Gardasil 9 gives som din første dosis, bør vaccinationsprogrammet fuldføres med Gardasil 9 og ikke en anden HPV-vaccine.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide om brugen af denne vaccine.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan opstå efter brug af Gardasil 9:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 mennesker): bivirkninger på injektionsstedet (smerte, hævelse og rødmen) og hovedpine.

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker): bivirkninger på injektionsstedet (blåt mærke og kløe), feber, træthed, svimmelhed og kvalme.

Når Gardasil 9 blev givet sammen med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine ved samme besøg, var der flere tilfælde af hævelse på injektionsstedet.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med GARDASIL eller SILGARD og kan muligvis også opstå, efter man har fået GARDASIL 9:

Besvimelse, nogle gange ledsaget af rysten eller stivhed, er blevet rapporteret. Selv om besvimelse er ualmindeligt, skal patienter observeres i 15 minutter, efter de har fået HPV-vaccine.

Der er blevet rapporteret om allergiske reaktioner. Nogle af disse reaktioner har været svære. Symptomer kan inkludere vejrtrækningsproblemer, pibende vejrtrækning, nældefeber og/eller udslæt.

Som med andre vacciner inkluderer rapporterede bivirkninger ved general brug: hævede kirtler (nakke, armhule eller lyske); muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkrop eller forvirring (Guillain-Barré Syndrome, akut dissemineret encephalomyelitis); opkastning, ledsmerter, ømme muskler, unormal træthed eller svaghed, kuldegysninger, generel utilpashed, mere blødning eller lettere ved at få blå mærker end normalt samt hudinfektion ved injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar denne vaccine utilgængeligt for børn

Brug ikke denne vaccine efter den udløbsdato, der står på pakningen og sprøjteetiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i et køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke fryses. Den forfyldte sprøjte skal opbevares i den ydre æske for at beskytte den mod lys.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gardasil 9 indeholder

Det aktive stof er; højtuprenset ikke-infektiøst protein for hver af Human papillomavirus HPV-typerne (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca.:

| | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| Human papillomavirus ¹ type 6 L1 protein ^{2,3} | 30 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 11 L1 protein ^{2,3} | 40 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 16 L1 protein ^{2,3} | 60 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3} | 40 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 31 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 33 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 45 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 52 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |
| Human papillomavirus ¹ type 58 L1 protein ^{2,3} | 20 mikrogram |

¹Human Papillomavirus = HPV

²L1 protein i form af viruslignende partikler dannet i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) vha. rekombinant DNA-teknologi.

³adsorberet på amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat-adjuvans (0,5 mg Al).

Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat er tilsat vaccinen som et adjuvans. Adjuvanser tilsættes for at forbedre vacciners immunreaktion.

De andre indholdsstoffer i vaccinesuspensionen er: natriumchlorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

1 dosis Gardasil 9 suspension til injektion indeholder 0,5 ml.

Før omrystning kan Gardasil 9 fremstå som en klar væske med et hvidt bundfald. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.

Gardasil 9 fås i pakker med 1 eller 10 forfyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Frankrig

Fremstiller

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32 (0) 27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@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: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +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: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

- Gardasil 9 kan fremstå som en klar væske med et hvidt præcipitat (bundfald) før omrystning.
- Den forfyldte sprøjte omrystes omhyggeligt før brug, så det bliver en suspension. Efter grundig omrystning bliver det til en hvid, uklar væske.
- Inspicér suspensionen visuelt for partikler og misfarvning før administration. Bortskaf vaccinen, hvis der er partikler i den, og/eller hvis den fremstår misfarvet.
- Der er to nåle med forskellig længde i pakken. Vælg den rigtige nål til intramuskulær (IM) administration afhængigt af din patients størrelse og vægt.
- Fastgør nålen ved at dreje med uret, indtil nålen sidder godt fast i sprøjten. Administrér hele dosen i henhold til standard protokol.
- Injiceres straks intramuskulært (IM), helst i deltoideområdet i overarmen eller i det øvre anterolaterale område af låret.
- Vaccinen skal bruges som leveret. Hele den anbefalede dosis af vaccinen skal bruges.

Ubrugt eller overskydende materiale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.