

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Gardasil 9 stungulyf, dreifa.

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

9-gilt bóluefni gegn mannapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

2. INNIHALDSLÝSING

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

Mannapíllomaveira ¹ af gerð 6 L1 prótein ^{2,3}	30 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 11 L1 prótein ^{2,3}	40 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 16 L1 prótein ^{2,3}	60 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 18 L1 prótein ^{2,3}	40 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 31 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 33 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 45 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 52 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira ¹ af gerð 58 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm

¹ Mannapíllomaveira = HPV.

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

³ Aðsogað á myndlausan álhýdroxýfosfat súlfat ónæmisglæði (0,5 milligrömm Al).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Tær vökvi með hvítu botnfalli.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gardasil 9 er ætlað til virkrar bólusetningar einstaklinga frá 9 ára aldri gegn eftirfarandi HPV-sjúkdómum:

- Forstigsbreytingum krabbameins og krabbameini í leghálsi, sköpum, leggöngum og endaþarmi af völdum HPV-gerða bóluefnisins.
- Kynfæravörtum (*Condyloma acuminata*) sem orsakast af tilteknum HPV-gerðum.

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

Nota skal Gardasil 9 samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einstaklingar 9 til og með 14 ára að aldri við fyrstu bólusetningu

Gefa má Gardasil 9 samkvæmt 2 skammta áætlun (sjá kafla 5.1). Seinni skammtinn skal gefa 5 til 13 mánuðum eftir fyrri skammtinn. Ef seinni skammturinn er gefinn áður en 5 mánuðir eru liðnir frá fyrri skammti skal alltaf gefa þriðja skammt.

Gefa má Gardasil 9 samkvæmt 3 skammta (0, 2, 6 mánaða) áætlun. Annan skammtinn skal gefa a.m.k. einum mánuði eftir fyrsta skammtinn og þriðja skammtinn skal gefa a.m.k. 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili.

Einstaklingar 15 ára og eldri við fyrstu bólusetningu

Gefa skal Gardasil 9 samkvæmt 3 skammta (0, 2, 6 mánaða) áætlun.

Annan skammtinn skal gefa a.m.k. einum mánuði eftir fyrsta skammt og þriðja skammtinn skal gefa a.m.k. 3 mánuðum eftir annan skammt. Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili.

Notkun Gardasil 9 skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

Mælt er með því að einstaklingar sem fá fyrsta skammt af Gardasil 9 ljúki bólusetningaráætluninni með Gardasil 9 (sjá kafla 4.4).

Þörfin fyrir örvunarskammt hefur ekki verið metin.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar með Gardasil 9 þar sem notið er blönduð meðferðaráætlun (jafngild) með HPV-bóluefnum.

Einstaklingar sem áður hafa verið bólusettir með 3-skammta bólusetningaráætlun með fjörgildum bóluefnum af HPV-gerð 6, 11, 16 og 18 (Gardasil eða Silgard), hér eftir nefnd fjörgild HPV-bóluefni, geta fengið 3 skammta af Gardasil 9 (sjá kafla 5.1).

Börn <9 ára

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

Konur ≥ 27 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Gardasil 9 hjá konum 27 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Bóluefnið á að gefa með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegur stungustaður er axlarvöðvi eða hliðlægt framan á lærvöðva.

Gardasil 9 má ekki gefa í æð, undir húð eða í húð. Ekki skal blanda bóluefninu saman við önnur bóluefni eða lausnir í sömu sprautu.

Leiðbeiningar um meðhöndlun bóluefnisins fyrir gjöf má finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Einstaklingar sem fengu ofnæmi eftir fyrri gjöf Gardasil 9 eða Gardasil/Silgard skulu ekki fá Gardasil 9.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

Yfirlíð (aðsvif), stundum ásamt falli, getur komið fyrir í kjölfarið á eða jafnvel á undan hvaða bólusetningu sem er, sérstaklega hjá unglingum sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Þeim geta fylgt ýmis konar taugafræðileg einkenni eins og skammvinn sjóntruflun, tilfinningaglöp og vöðvakippa- og vöðvaþanshreyfingar (tonic-clonic movements) meðan á bata stendur. Því skal fylgjast með bólusettingum einstaklingum í u.þ.b. 15 mínútur eftir bólusetningu. Mikilvægt er að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli vegna aðsvifa.

Fresta skal bólusetningu hjá einstaklingum sem þjást af bráðri og alvarlegri hitasótt. Hins vegar er minniháttar sýking eins og væg öndunarfærasýking eða vægur hiti ekki frábending hvað varðar bólusetningu.

Eins og við á um öll bóluefni er hugsanlegt að bólusetning með Gardasil 9 veiti ekki sjúkdómsvörn hjá öllum bólusettum einstaklingum.

Bóluefnið veitir aðeins vörn gegn sjúkdómum sem eru af völdum þeirra HPV-gerða sem bóluefnið vinnur gegn (sjá kafla 5.1). Því skal nota áfram allar viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

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

Gardasil 9 kemur ekki í veg fyrir vefjaskemmdir vegna HPV-gerðar bóluefnisins hjá einstaklingum sem eru sýktir af þeirri HPV-gerð við bólusetningu (sjá kafla 5.1).

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Þar sem ekkert bóluefni hefur 100% virkni og Gardasil 9 veitir ekki vörn gegn öllum HPV-gerðum eða gegn HPV-sýkingum sem eru til staðar við bólusetningu, er mikilvægt að fara í reglulega leghálsskoðun samkvæmt ráðleggingum í hverju landi fyrir sig.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Gardasil 9 hjá einstaklingum með skerta ónæmissvörun. Öryggi og ónæmingargeta fjörgilds HPV-bóluefnis hefur verið metin hjá einstaklingum á aldrinum 7 til 12 ára sem vitað er að eru smitaðir af alnæmisveiru (HIV) (sjá kafla 5.1).

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun, annaðhvort vegna kröftugrar ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, alnæmissmits (HIV) eða af öðrum orsökum, sýna hugsanlega enga svörun við bóluefninu.

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

Langtíma eftirfylgnirannsóknir standa nú yfir til að ákvarða hversu lengi verndin varir. (Sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar um öryggi, ónæmingargetu eða verkun eru til staðar sem styðja það að hægt sé að skipta Gardasil 9 út fyrir önnur tvígild eða fjörgild HPV-bóluefni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og ónæmingargeta hjá einstaklingum sem fengu immúnóglóbúlín eða lyf unnin úr blóði síðustu 3 mánuðina fyrir bólusetningu hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

Notkun samhliða öðrum bóluefnum

Gardasil 9 má gefa samhliða samsettu örvunarbóluefni við barnaveiki (d) og stífkrampa (T), með annaðhvort bóluefni gegn kíghósta [frumulaust, hlutar] (ap) og/eða mænusótt [óvirkjað] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV bóluefni) án marktækra áhrifa á mótefnasvar gegn einhverjum þáttanna í hvoru bóluefni fyrir sig. Þessar niðurstöður byggja á niðurstöðu klínískra rannsókna þar sem samhliða bólusetning með samsettu dTap-IPV bóluefni var gefin samhliða fyrsta skammtinum af Gardasil 9 (sjá kafla 4.8).

Notkun samhliða hormónagetnaðarvörnum

Í klínískum rannsóknum notuðu 60,2% kvenna á aldrinum 16 til 26 ára sem fengu Gardasil 9 hormónagetnaðarvörn á bólusetningartímabilinu. Notkun hormónagetnaðarvarna virtist ekki hafa áhrif á gerð sértækrar ónæmissvörunar við Gardasil 9.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að Gardasil 9 valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura (sjá kafla 5.1).

Dýrarannsóknir benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hins vegar eru þetta ekki taldar nægilegar upplýsingar til að mæla með notkun Gardasil 9 á meðgöngu. Fresta skal bólusetningu þar til eftir meðgöngu (sjá kafla 5.1).

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Gardasil 9.

Alls voru 92 konur með barn á brjósti á bólusetningartímabilinu í klínísku rannsóknunum með Gardasil 9. Í rannsóknunum var ónæmingargetan sambærileg hjá konum með barn á brjósti og konum sem ekki voru með barn á brjósti. Auk þess voru aukaverkanir sambærilegar hjá konum með börn á brjósti og konum í heildar öryggisþýðinu. Ekki var tilkynnt um neinar alvarlegar aukaverkanir tengdar bólusetningunni hjá ungbörnum sem voru á brjósti á bólusetningartímabilinu.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Gardasil 9 á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gardasil 9 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar er hugsanlegt að einhver þeirra áhrifa sem fram koma í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ hafi tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

A. Samantekt á öryggi

Í 7 klínískum rannsóknum fengu einstaklingar Gardasil 9 á fyrsta degi rannsóknarinnar og svo u.þ.b. 2 og 6 mánuðum seinna. Öryggi var metið með því að nota tilkynningarspjöld í tengslum við bólusetningu (VRC) í 14 daga eftir hverja inndælingu Gardasil 9. Alls fengu 15.776 einstaklingar (10.495 einstaklingar 16 til 26 ára og 5.281 unglingar 9 til 15 ára við upphaf rannsóknar) Gardasil 9. Fáir einstaklingar (0,1%) hættu þátttöku vegna aukaverkana.

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu með Gardasil 9 voru viðbrögð á stungustað (hjá 84,8% þeirra sem voru bólusettir, innan 5 daga eftir læknisheimsókn vegna bólusetningar) og höfuðverkur (hjá 13,2% þeirra sem voru bólusettir, innan 15 daga eftir læknisheimsókn vegna bólusetningar). Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar.

B. Tafla með samantekt á aukaverkunum

Klínískar rannsóknir

Aukaverkanir sem taldar eru a.m.k. hugsanlega tengjast bólusetningunni hafa verið flokkaðar eftir tíðni.

Tíðni er skráð sem:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Tafla 1: Aukaverkanir eftir gjöf Gardasil 9 komu fram með lágmarkstíðninni 1,0% í klínískum rannsóknum.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Á stungustað: verkur, bólga, roði
	Algengar	Hiti, þreyta Á stungustað: kláði, mar

Í klínískri rannsókn með 1.053 heilbrigðum unglingum á aldrinum 11-15 ára var oftast tilkynnt um viðbrögð frá stungustað (þrota, roða) ásamt höfuðverk og hita við gjöf á fyrsta skammti Gardasil 9 samhliða samsettu bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [frumulaust, hlutar] og örvunarskammti af mænusóttarbóluefni [óvirkjjað]. Mismunurinn sem fram kom var $< 10\%$ og hjá flestum einstaklingum voru aukaverkanirnar vægar eða miðlungs alvarlegar (sjá kafla 4.5).

Reynsla eftir markaðssetningu

Tilkynnt var af sjálfsdáðum um eftirfarandi aukaverkanir eftir að notkun á fjörgildu HPV-bóluefni var samþykkt og þær gætu einnig komið fram við reynslu eftir markaðssetningu Gardasil 9. Reynsla af öryggi eftir markaðssetningu fjörgilds HPV-bóluefnis er sambærileg við Gardasil 9 þar sem bóluefnin innihalda L1 HPV-prótein af 4 sömu HPV-gerðunum.

Vegna þess að aukaverkanirnar voru tilkynntar af sjálfsdáðum af þýði af óþekktri stærð, er ekki hægt að meta tíðni þeirra með áreiðanlegum hætti eða ákvarða orsakasamhengi við notkun bóluefnisins í öllum tilvikum.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Húðbeðsbólga á stungustað.

Blóð og eitlar: Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpur, eitlakvilli.

Ónæmiskerfi: Ónæmisviðbrögð, m.a. bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð, berkjukrampi og ofsakláði.

Taugakerfi: Bráð, dreifð heila- og mænubólga, Guillain-Barré heilkenni, aðsvif sem stundum fylgir þankippahreyfingar (tonic-clonic).

Meltingarfæri: Uppköst.

Stoðkerfi og stoðvefur: Liðverkir, vöðvaverkir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: Þróttleysi, kuldahrollur, lasleiki.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um tilvik ofskömmunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, papillomaveirubóluefni, ATC flokkur: J07BM03

Verkunarháttur

Gardasil 9 er ónæmisglætt, raðbrigða 9-gilt bóluefni sem veldur ekki sýkingu. Það er framleitt úr háhreinsuðum veirulíkum ögnum (VLP) úr veiruhjúpi helsta L1-próteinsins frá sömu fjórum HPV-gerðum (6, 11, 16, 18) í fjörgilda HPV-bóluefninu Gardasil eða Silgard og frá 5 HPV-gerðum til viðbótar (31, 33, 45, 52, 58). Það notar sama myndlausu álhýdroxýfosfat súlfat ónæmisglæðinn og fjörgilt HPV-bóluefni. VLP-agnirnar geta ekki smitað frumur, fjölgað sér eða valdið sjúkdómi. Talið er að virkni L1 VLP-bóluefna sé tilkomin vegna þróunar á vessaónæmissvörum.

Samkvæmt faraldsfræðilegum rannsóknum er gert ráð fyrir að Gardasil 9 veiti vernd gegn þeim HPV-gerðum sem valda u.þ.b.: 90% af leghálskrabbameinum, meira en 95% af staðbundnum kirtilkrabbameinum (AIS), 75-85% af leghálsfrumubreytingum á háu stigi (Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)) (CIN 2/3), 85-90% af HPV-tengdum krabbameinum í sköpum, 90-95% af HPV-tengdum þekjufrumubreytingum á háu stigi í sköpum (VIN 2/3), 80-85% af HPV-tengdum krabbameinum í leggöngum, 75-85% af HPV-tengdum þekjufrumubreytingum á háu stigi í leggöngum (VaIN 2/3), 90-95% af HPV-tengdum krabbameinum í endaparmi, 85-90% af HPV-tengdum þekjufrumubreytingum á háu stigi í endaparmi (AIN2/3) og 90% af kynfæravörtum.

Ábending Gardasil 9 byggist á:

- ekki síðri (non-inferior) ónæmingargetu milli Gardasil 9 og fjörgilda HPV-bóluefnisins fyrir HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18 hjá stúlkum 9 til 15 ára, konum og körlum 16 til 26 ára, af þessum sökum má álykta að virkni Gardasil 9 gegn viðvarandi sýkingu og sjúkdómi sem tengist HPV-gerðum 6, 11, 16 eða 18 sé sambærileg við virkni fjörgilda HPV-bóluefnisins.
- sannprófun á virkni gegn viðvarandi sýkingu og sjúkdómi sem tengist HPV-gerðum 31, 33, 45,

- 52 og 58 hjá stúlkum og konum 16 til 26 ára, og sannprófun á ekki síðri ónæmingargetu gegn HPV-gerðum Gardasil 9 hjá drengjum og stúlkum 9 til 15 ára og körlum 16 til 26 ára, samanborið við stúlkur og konur 16 til 26 ára.

Klínískar rannsóknir með fjörgildu HPV bóluefni

Virgni hjá 16-26 ára konum og körlum

Virgni var metin í 6 tvíblindum, slembuðum II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem metnir voru 28.413 einstaklingar (20.541 stúlkur og konur 16 til 26 ára, 4.055 drengir og karlar 16 til 26 ára og 3.817 konur 24 til 45 ára). Fjörgilda HPV-bóluefnið var áhrifaríkt við að lækka tíðni CIN (á öllum stigum, þ.m.t. CIN 2/3), AIS, kynfæravarta, VIN 2/3 og VaIN 2/3 sem tengjast HPV-bóluefnisgerðum 6, 11, 16 eða 18 hjá þeim stúlkum og konum sem voru PCR-neikvæðar og sermineikvæðar í upphafi (Tafla 2). Fjörgilda HPV-bóluefnið var áhrifaríkt við að lækka tíðni kynfæravarta sem tengjast HPV-bóluefnisgerðum 6 og 11 hjá drengjum og körlum sem voru PCR-neikvæðir og sermineikvæðir í upphafi. Ekki var sýnt fram á virgni gegn þekjufrumubreytingum (PIN) á 1/2/3 stigi við reður/spöng/umhverfis endaparm eða krabbameini við reður/spöng/umhverfis endaparm, þar sem tíðni var of lág til að verða tölfræðilega marktæk (tafla 2). Fjörgilda HPV-bóluefnið var áhrifaríkt við að lækka tíðni þekjufrumubreytinga í endaparmi (AIN) á 2. og 3. stigi sem tengjast HPV-bóluefnisgerðum 6, 11, 16 og 18 hjá drengjum og körlum sem voru PCR-neikvæðir og sermineikvæðir í upphafi (tafla 2).

Tafla 2: Greining á virkni fjörgilds HPV-bóluefnis hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni (PPE)* fyrir HPV-gerðir bóluefnis.

Endapunktur sjúkdóms	Fjörgilt HPV		Stýring lyfleysu		% Virkni (95% CI)
	N	Fjöldi tilvika	N	Fjöldi tilvika	
16 til 26 ára stúlkur og konur[†]					
HPV 16- eða 18-tengdar CIN 2/3 eða AIS**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar CIN (CIN 1, CIN 2/3) eða AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3, 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar VIN 2/3	7772	0	7744	10	100,0 (67,2, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar VaIN 2/3	7772	0	7744	9	100,0 (55,4, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar kynfæravörtur	7900	2	7902	193	99,0 (96,2, 99,9)
16 til 26 ára drengir og karlar					
Ytri HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar vefjaskemmdir á kynfærum***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar kynfæravörtur***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar PIN 1/2/3***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdar AIN 2/3****	194	3	208	13	74,9 (8,8, 95,4)

*Einstaklingarnir í hópnun sem fylgdu rannsóknaráætluninni fengu allar 3 bólusetningarnar innan eins árs frá inntöku í rannsóknina, voru ekki með nein meiriháttar frávik frá rannsóknaráætluninni og höfðu ekki áður komist í snertingu við (PCR-neikvæðir og sermisneikvæðir) viðkomandi HPV-stofna (gerðir 6, 11, 16 og 18) fyrir fyrsta skammt og á fyrsta mánuði eftir 3 skammt (mánuður 7).

[†]Greiningar á sameinuðu rannsóknunum voru skipulagðar fyrirfram og voru með sambærileg inntökuskilyrði. N=Fjöldi einstaklinga með minnst eina eftirfylgniheimsókn eftir mánuð 7.

CI=Öryggisbil.

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

***Miðgildislengd við eftirfylgni 2,4 ár

****Miðgildislengd við eftirfylgni var 2,15 ár

Virkni hjá 24-45 ára konum

Virkni fjörgilds HPV-bóluefnis hjá konum 24 til 45 ára var metin í einni tvíblindri, slembraðaðri III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (Protocol 019, FUTURE III) hjá alls 3.817 konum.

Hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni var virkni fjörgilds HPV-bóluefnis gegn samanlagðri tíðni HPV 6-, 11-, 16- eða 18-tengdri þrálátum sýkingum, kynfæravörtum, vefjaskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN á öllum stigum, AIS og leghálskrabbameini 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8). Virkni fjörgilds HPV-bóluefnis gegn samanlagðri tíðni HPV 16- eða 18-tengdum þrálátum sýkingum, kynfæravörtum, vefjaskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN á öllum stigum, AIS og leghálskrabbameini var 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

Langtíma virknirannsóknir

Undirhópi einstaklinga verður fylgt eftir í 10 til 14 ár eftir fjörgilda HPV-bólusetningu til að meta öryggi, ónæmingargetu og vörn gegn klínískum sjúkdómum sem tengjast HPV-gerðum 6/11/16/18.

Viðvarandi mótefnasvörun (eftir þriðja skammtinn) hefur verið til staðar í 10 ár hjá unglíngum sem

voru 9-15 ára við bólusetninguna, í 9 ár hjá konum sem voru 16-23 ára við bólusetninguna og í 6 ár hjá körlum sem voru 16-26 ára við bólusetninguna og 8 ár hjá konum sem voru 24-45 ára við bólusetninguna.

Í langtíma framhaldsskráningarrannsókn hjá 16-23 ára konum sem bólusettar voru með fjörgildu HPV bóluefni í grunnrannsókninni, (n=1984) komu ekki fram nein tilfelli HPV-sjúkdóma (HPV 6/11/16/18 tengdar CIN á háu stigi) í allt að u.þ.b. 10 ár. Í þessari rannsókn var tölfræðilega sýnt fram á vernd í allt að u.þ.b. 8 ár.

Í langtíma klínískum framhaldsrannsóknum hefur vernd sést eftir þriðja skammt hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni. Þýðið sem fylgdi rannsóknaráætluninni var samansett úr einstaklingum sem:

- fengu allar 3 bólusetningarnar innan 1 árs frá inntöku í rannsóknina og sem voru ekki með nein meiriháttar frávik frá rannsóknaráætluninni,
- voru sermisneikvæðir gagnvart viðkomandi HPV-gerðum bóluefnis (gerðum 6, 11, 16 og 18) fyrir gjöf fyrsta skammts og meðal sjúklinga sem voru 16 ára og eldri við inntöku í grunnrannsóknina og sem voru PCR neikvæðir gagnvart viðkomandi HPV-gerðum bóluefnis fyrir gjöf fyrsta skammts og alveg þar til einum mánuði eftir gjöf 3. skammts (7. mánuður).

Í þessum klínísku framhaldsrannsóknum komu ekki fram nein tilvik af þekjufrumubreytingum á háu stigi og engin tilvik af kynfæravörtum hjá sjúklingum sem fengu fjörgilt HPV bóluefni í grunnrannsókninni:

- í 10,7 ár hjá stúlkum (n=369) (miðgildi eftirfylgni 10,0 ár) og í 10,6 ár hjá drengjum (n=326), (miðgildi eftirfylgni 9,9 ár) 9-15 ára að aldri við bólusetningu;
- í 9,6 ár hjá karlmönnum (n=918), 16-26 ára að aldri við bólusetningu (miðgildi eftirfylgni 8,5 ár); og
- í 8,4 ár hjá konum (n=684), 24-45 ára að aldri við bólusetningu (miðgildi eftirfylgni 7,2 ár).

Virgni hjá HIV-smituðum einstaklingum

Rannsókn var gerð á öryggi og ónæmingargetu fjörgilds HPV-bóluefnis hjá 126 HIV-smituðum einstaklingum á aldrinum 7-12 ára með grunnildi $CD4\% \geq 15$ og eftir a.m.k. 3 mánaða mjög virka meðferð gegn retróveirum (HAART) fyrir einstaklinga með $CD4\% < 25$ (þar af fengu 96 fjörgilt HPV-bóluefni). Mótefnavending gegn öllum fjórum mótefnavökunum átti sér stað hjá meira en 96% einstaklinganna. Margfeldismeðaltalsmótefnastyrkurinn (GMT) var aðeins lægri en hjá einstaklingum í öðrum rannsóknum sem voru á sama aldri og voru ekki smitaðir af HIV. Klínískt gildi lægri svörunarinnar er ekki þekkt. Öryggissniðið var svipað og hjá einstaklingum í öðrum rannsóknum sem ekki voru smitaðir af HIV. Bólusetningin hafði ekki áhrif á $CD4\%$ eða HIV RNA í plasma.

Klínískar rannsóknir með Gardasil 9

Virgni og/eða ónæmingargeta Gardasil 9 var metin í áttaklínískum rannsóknum. Klínískar rannsóknir sem mátu virgni Gardasil 9 í samanburði við lyfleysu voru ekki ásættanlegar því HPV-bólusetningar eru ráðlagðar og framkvæmdar í mörgum löndum til verndar gegn HPV-sýkingu og sjúkdómum.

Af þeim sökum mat klíníska lykilrannsóknin (Protocol 001) virkni Gardasil 9 með því að nota fjörgilt HPV-bóluefni sem samanburðarlyf.

Virgni gegn HPV-gerðum 6, 11, 16 og 18 var einkum metin með tengiaðferð sem sýndi fram á sambærilega ónæmingargetu (mæld með margfeldismeðaltalstíter [GMT]) Gardasil 9 samanborið við fjörgilt HPV-bóluefni (Protocol 001, GDS01C/Protocol 009 og GDS07C/Protocol 020).

Í lykilrannsókninni Protocol 001, var virkni Gardasil 9 gegn HPV-gerðum 31, 33, 45, 52 og 58 metin með samanburði við fjörgilt HPV-bóluefni hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára (N=14.204: 7.099 fengu Gardasil 9, 7.105 fengu fjörgilt HPV-bóluefni).

Í Protocol 002 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá stúlkum og drengjum 9 til 15 ára og konum 16 til 26 ára (N=3.066: 1.932 stúlkur, 666 drengir og 468 konur fengu Gardasil 9).

Í Protocol 003 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá körlum 16 til 26 ára og konum 16 til 26 ára (1.103 gagnkynhneigðum mönnum [HM], 313 körlum sem hafa kynmök við karla [MSM] og 1.099 konum sem fengu Gardasil 9).

Í Protocol 005 og 007 var metin samhliða gjöf Gardasil 9 og bóluefna sem ráðlögð eru til reglubundinnar notkunar fyrir stúlkur og drengi 11 til 15 ára (N=2.295).

Í Protocol 006 var notkun Gardasil 9 metin hjá stúlkum og konum 12 til 26 ára sem áður voru bólusettar með fjörgildu HPV-bóluefni (N=921, 615 fengu Gardasil 9 og 306 fengu lyfleysu).

Í GDS01C/Protocol 009 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá stúlkum og konum 9 til 15 ára (N=600, 300 fengu Gardasil 9 og 300 fengu fjörgilt HPV-bóluefni).

Í GDS07C/Protocol 020 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá körlum 16 til 26 ára (N=500; 249 fengu Gardasil 9 og 251 fengu fjörgilt HPV-bóluefni).

Í rannsóknaráætlun 010 var ónæmingargeta tveggja skammta af Gardasil 9 metin hjá stúlkum og drengjum 9 til 14 ára að aldri og þriggja skammta af Gardasil 9 hjá 9 til 14 ára stúlkum og 16 til 26 ára konum (N=1.518; 753 stúlkur; 451 drengur og 314 konur).

Rannsóknir sem styðja virkni Gardasil 9 gegn HPV-gerðum 6, 11, 16 og 18

Samanburður á Gardasil 9 og fjörgildu HPV-bóluefni gegn HPV-gerðum 6, 11, 16 og 18 var gerð á þýði 16 til 26 ára kvenna frá Protocol 001, 9 til 15 ára stúlkum frá GDS01C/Protocol 009 og 16 til 26 ára körlum frá GDS07C/Protocol 020.

Tölfræðileg greining á því hvort Gardasil 9 væri síðra en fjörgilt HPV bóluefni var gerð í mánuði 7 þar sem gerður var samanburður á cLIA HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18 GMT milli einstaklinga sem fengu Gardasil 9 og einstaklinga sem fengu Gardasil. Ónæmissvörun fyrir Gardasil 9 sem mæld var með GMT var ekki síðri en ónæmissvörun fyrir Gardasil (tafla 3). Í klínískum rannsóknum urðu 98,2% af 100% þeirra sem fengu Gardasil 9 sermijákvæðir fyrir mótefnum gegn öllum 9 bóluefnisgerðunum fyrir mánuð 7 í öllum hópum sem prófaðir voru.

Tafla 3: Samanburður á ónæmisviðbrögðum (samkvæmt cLIA) milli Gardasil 9 og fjörgilds HPV-bóluefnis fyrir HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18 hjá 9 til 15 ára stúlkum og 16 til 26 ára konum og körlum í þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni*

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

*Einstaklingarnir í hópnum sem fylgdu rannsóknaráætluninni fengu allar þrjár bólusetningarnar innan fyrirfram skilgreinds tímabils, voru ekki með nein meiriháttar frávik frá rannsóknaráætluninni, uppfylltu fyrirfram ákveðin viðmið fyrir tímabilið milli heimsókna í mánuði 6 og mánuði 7, voru sermisneikvæðir gegn viðkomandi HPV-stofnum (gerðir 6, 11, 16 og 18) fyrir fyrsta skammt og meðal 16 til 26 ára kvenna, voru PCR-neikvæðar gegn viðkomandi HPV gerð(um) fyrir 1. skammt á fyrsta mánuði eftir 3 skammt (mánuður 7).

[§]mMU=milli-Merck einingar.

[¶]p-gildi <0,001.

[#]Til að sýna fram á að verkun sé ekki lakari eða betri þurftu neðri mörk 95% öryggisbils GMT hlutfallsins að vera stærri en 0,67.

CI=Öryggisbil.

GMT=Margfeldis meðaltalsmótefnastyrkur.

cLIA= Stofnasértæk Luminex ónæmismæling.

N = Fjöldi einstaklinga sem var slembiraðað í hvern bólusetningarhóp sem fékk að minnsta kosti eina inndælingu.

n = Fjöldi einstaklinga sem eiga hlut að greiningunni.

Rannsóknir sem styðja virkni Gardasil 9 gegn HPV-gerðum 31, 33, 45, 52 og 58

Virknir Gardasil 9 hjá konum 16 til 26 ára var metin í virkri, tvíblindri, slembraðaðri klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Protocol 001) hjá alls 14.204 konum (Gardasil 9 = 7.099, fjórgilt HPV-bóluefni = 7.105). Einstaklingum var fylgt eftir í allt að 67 mánuði eftir þriðja skammt með miðgildið 43 mánuði eftir þriðja skammt.

Gardasil 9 var áhrifaríkt við að koma í veg fyrir HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-tengda þráláta sýkingu og sjúkdóm (tafla 4). Gardasil 9 dró einnig úr tíðni HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-tengdra frávíka í Pap-prófum, inngrípum í leghálsi og ytri kynfærum (þ.e. vefjasýnum) og endanlegum meðferðum á leghálsi (tafla 4).

Tafla 4: Greining á virkni Gardasil 9 gegn HPV-gerðum 31, 33, 45, 52 og 58 hjá konum 16 til 26 ára í þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni[‡]

Endapunktur sjúkdóms	Gardasil 9 N=7.099		Fjörgilt HPV bóluefni N=7.105		%Virkni** (95% CI)
	N	Fjöldi tilvika*	n	Fjöldi tilvika*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengdar CIN 2/3, AIS, leghálskrabbamein, VIN 2/3, VaIN 2/3, krabbamein í sköpum og leggöngum ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengdar CIN 2/3 eða AIS ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengdar CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengdar CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengdar VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengd viðvarandi sýking ≥6 mánuðir [§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengd viðvarandi sýking ≥12 mánuðir [§]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengt ASC-US HR-HPV jákvætt eða alvarlegra Pap [#] frávik	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-tengd endanleg meðferð við leghálskrabbameini [†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

[‡]Einstaklingarnir í hópnum sem fylgdu rannsóknaráætluninni fengu allar þrjár bólusetningarnar innan eins árs inntökutímabils, voru ekki með nein meiriháttar frávik frá rannsóknaráætluninni, höfðu ekki áður komist í snertingu við (PCR-neikvæðir og sermisneikvæðir) viðkomandi HPV-stofna (gerðir 31, 33, 45, 52 og 58) fyrir fyrsta skammt og sem héldust PCR-neikvæðir gegn viðkomandi HPV gerð(um) á fyrsta mánuði eftir 3 skammt (mánuður 7).

N = Fjöldi einstaklinga sem var slembiraðað í hvern bólusetningarhóp sem fékk að minnsta kosti eina inndælingu.

n = Fjöldi einstaklinga sem eiga hlut að greiningunni.

[§]Viðvarandi sýking greindist í sýnum frá tveimur eða fleiri samfelldum heimsóknum með 6 mánaða millibili (±1 mánaðar heimsóknargluggi).

[¶]Viðvarandi sýking greindist í sýnum frá þremur eða fleiri samfelldum heimsóknum með 6 mánaða millibili (±1 mánaðar heimsóknargluggi).

[#]Papanicolaou próf.

CI=Öryggisbil.

ASC-US = Afbrigðilegar flögufrumur af óljósu mikilvægi.

HR=Mikil áhætta.

* Fjöldi einstaklinga með minnst eina eftirfylgniheimsókn eftir mánuð 7

** Einstaklingum var fylgt eftir í allt að 67 mánuði eftir þriðja skammt (miðgildi 43 mánuðir eftir þriðja skammt).

^a engin tilvik leghálskrabbameins, VIN2/3, krabbameins í sköpum eða leggöngum greindust hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni.

[†] keiluskurður með raflykkju (LEEP) eða keiluskurður (conisation).

Viðbótarmat á virkni Gardasil 9 gegn HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58

Þar sem ekki var hægt að meta virkni Gardasil 9 á móti lyfleysu, voru eftirfarandi könnunargreiningar gerðar.

Mat á virkni Gardasil 9 gegn illkynja sjúkdómum í leghálsi af völdum HPV-gerða 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni

Virgni Gardasil 9 gegn CIN 2 og alvarlegri stigum sem tengjast HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 samanborið við fjörgilt HPV-bóluefni var 94,4% (95% CI 78,8; 99,0) með 2/5.952 á móti 36/5.947 tilvikum. Virkni Gardasil 9 gegn CIN 3 sem tengjast HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 samanborið við fjörgilt HPV-bóluefni var 100% (95% CI 46,3; 100,0) með 0/5.952 á móti 8/5.947 tilvikum.

Áhrif Gardasil 9 gegn vefjasýni úr leghálsi og ákveðinni meðferð sem tengist HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni

Virgni Gardasil 9 gegn vefjasýnum úr leghálsi sem tengjast HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 samanborið við fjörgilt HPV-bóluefni var 95,9% (95% CI 92,7; 97,9) með 11/6.016 á móti 262/6.018 tilvikum. Virkni Gardasil 9 gegn endanlegri meðferð á leghálsi (þ.m.t. keiluskurði með raflykkju [LEEP] eða keiluskurði) sem tengist HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 samanborið við fjörgilt HPV-bóluefni var 90,7% (95% CI 76,3; 97,0) með 4/6.016 á móti 43/6.018 tilvikum.

Ónæmingargeta

Lágmarks mótefnatíter gegn HPV sem veitir verndandi virkni hefur ekki verið ákvarðaður.

Stofnasértæk ónæmismæling með stofnasértækum stöðlum var notuð til að ákvarða ónæmingargetu hvers HPV-stofns fyrir sig. Þessar greiningar mæla mótefni gegn hlutleysandi mótefnavökum hversrar HPV-gerðar fyrir sig. Mælikvarðarnir fyrir þessar mælingar eiga eingöngu við um hverja HPV-gerð, því er samanburður milli gerða og við aðrar mælingar ekki viðeigandi.

Ónæmissvörun við Gardasil 9 í mánuði 7

Ónæmingargeta var mæld með (1) hlutfalli einstaklinga sem voru sermísjákvæðir fyrir mótefnum gegn viðkomandi HPV-gerð bóluefnisins og (2) margfeldis meðaltalstítrum (GMT).

Gardasil 9 kallaði fram sterka mótefnasvörun gegn HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 og HPV 58 sem mæld var í mánuði 7, í Protocol 001, 002, 005, 007 og GDS01C/Protocol 009 (tafla 5). Í klínískum rannsóknum urðu 99,6% af 100% þeirra sem fengu Gardasil 9 sermísjákvæðir fyrir mótefnum gegn öllum 9 bóluefnisgerðunum fyrir mánuð 7 í öllum hópum sem prófaðir voru. Margfeldis meðaltalstítrar voru hærri hjá stúlkum og drengjum heldur en hjá 16 til 26 ára konum og hærri hjá drengjum en stúlkum og konum.

Tafla 5: Samantekt á cLIA margfeldis meðaltalstítrum mótefna gegn HPV hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni* í mánuði 7

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

*Einstaklingarnir í hópnum sem fylgdu rannsóknaráætluninni fengu allar þrjár bólusetningarnar innan fyrirfram skilgreinds tímabils, voru ekki með nein meiriháttar frávik frá rannsóknaráætluninni, uppfylltu fyrirfram ákveðin viðmið fyrir tímabilið milli heimsóknna í mánuði 6 og mánuði 7, voru sermisneikvæðir gegn viðkomandi HPV-stofnum (gerðir 6, 11, 16 og 18) fyrir fyrsta skammt og meðal 16 til 26 ára kvenna, voru PCR-neikvæðar gegn viðkomandi HPV gerð(um) fyrir 1. skammt á fyrsta mánuði eftir 3 skammt (mánuður 7).

§mMU=milli-Merck einingar.

cLIA= Stofnasértæk Luminex ónæmismæling.

CI=Öryggisbil.

GMT=Margfeldis meðaltals mótefnastyrkur.

N = Fjöldi einstaklinga sem var slembiraðað í hvern bólusetningahóp sem fékk að minnsta kosti eina inndælingu.

n = Fjöldi einstaklinga sem eiga hlut að greiningunni.

Mótefnasvörun gegn HPV í mánuði 7 hjá 9 til 15 ára stúlkum/drengjum var sambærileg við mótefnasvörun gegn HPV hjá 16 til 26 ára konum í sameinuðum gagnagrunni fyrir rannsóknir á ónæmingargetu Gardasil 9.

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

Í Protocol 003 var margfeldismeðaltal mótefnastyrks gegn HPV í mánuði 7 hjá 16 til 26 ára drengjum og körlum sambærilegt við margfeldismeðaltal mótefnastyrks gegn HPV hjá 16 til 26 ára stúlkum og konum gegn HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. Einnig kom fram mikil mótefnamyndun hjá 16 til 26 ára körlum sem hafa mök við karla, þó lægri en hjá gagnkynhneigðum körlum, en svipuð og með fjörgildu HPV-bóluefni. Í Protocol 020/GDS07C var margfeldismeðaltal mótefnastyrks gegn HPV í mánuði 7 hjá 16 til 26 ára drengjum og körlum sambærilegt við margfeldismeðaltal mótefnastyrks gegn HPV hjá 16 til 26 ára drengjum og körlum sem gefið var qHPV-bóluefni gegn HPV 6, 11, 16 og 18. Þessar niðurstöður styðja virkni Gardasil 9 hjá körlum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá konum eldri en 26 ára. Hjá 27 til 45 ára konum er gert ráð fyrir virkni Gardasil 9 fyrir 4 upprunalegu gerðirnar, þetta er byggt á (1) mikilli virkni fjörgilds HPV-bóluefnis hjá 16 til 45 ára konum og (2) sambærilegrar ónæmingargetu Gardasil 9 og fjörgilds HPV-bóluefnis hjá 9 til 26 ára stúlkum og konum.

Varanleiki ónæmissvars við Gardasil 9

Varanleiki mótefnasvörunar að lokinni fullri bólusetningaráætlun með Gardasil 9 er nú rannsakaður hjá undirhópi einstaklinga sem síðan verður fylgt eftir í að minnsta kosti 10 ár eftir bólusetningu til að kanna öryggi, ónæmismyndun og skilvirkni.

Sýnt hefur verið fram á stöðuga mótefnasvörun í að minnsta kosti 3 ár hjá 9 til 15 ára drengjum og stúlkum (rannsóknaráætlun 002) þar sem 93 til 99% einstaklinga, allt eftir HPV-gerðinni voru sermisjákvæðir.

Sýnt hefur verið fram á stöðuga mótefnasvörun í að minnsta kosti 3,5 ár hjá 16 til 26 ára konum (rannsóknaráætlun 001) þar sem 78 til 98% einstaklinga, allt eftir HPV-gerðinni voru sermisjákvæðir. Virkni hélst óbreytt hjá öllum einstaklingum óháð hlutfalli sermisjákvæðra fyrir allar HPV-bóluefnisgerðir, allt til loka rannsóknarinnar (allt að 67 mánuði eftir þriðja skammt; miðgildi fyrir eftirfylgnitímabil 43 mánuðir eftir þriðja skammt).

GMT fyrir HPV-6, -11, -16 og -18 voru tölulega hærri hjá einstaklingum sem fengu fjörgilt HPV bóluefni eða Gardasil 9 í a.m.k. 3,5 ár.

Notkun Gardasil 9 hjá einstaklingum sem hafa áður verið bólusettir með fjörgildu HPV-bóluefni

Í Protocol 006 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá 921 stúlku og konu (12 til 26 ára) sem áður voru bólusettar með fjörgildu HPV-bóluefni. Hjá einstaklingum sem fengu Gardasil 9 eftir að hafa fengið 3 skammta af fjörgildu HPV-bóluefni, liðu a.m.k. 12 mánuðir á milli lokabólusetningar með fjörgildu HPV-bóluefni og upphafsbólusetningar með Gardasil 9 í 3-skammta bólusetningaráætlun (lengd millibils var allt frá u.þ.b. 12 til 36 mánuðum).

Sermisjákvæðni gegn HPV-gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni var á bilinu 98,3 til 100% í mánuði 7 hjá einstaklingum sem fengu Gardasil 9. GMT fyrir HPV af gerðum 6, 11, 16, 18 voru hærri en hjá þýðinu sem ekki hafði áður fengið fjörgilda HPV-bóluefnið í öðrum rannsóknum þar sem GMT fyrir HPV-gerðum 31, 33, 45, 52 og 58 voru lægri. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Ónæmissvörun við Gardasil 9 við notkun tveggja skammta áætlunar hjá einstaklingum á aldrinum 9 til 14 ára

Í rannsóknaráætlun 010 var mæld HPV mótefnasvörun gegn HPV gerðunum níu eftir bólusetningu með Gardasil 9 í eftirfarandi rannsóknarþýðum: stúlkur og drengir 9 til 14 ára fengu tvo skammta á 6 eða 12 mánaða fresti (+/- 1 mánuður); 9 til 14 ára stúlkur fengu þrjá skammta (við 0, 2, 6 mánuði); og 16 til 26 ára konur fengu þrjá skammta (við 0,2 og 6 mánuði).

Einum mánuði eftir síðasta skammt í skammtaáætluninn voru 97,9% til 100% af einstaklingum í öllum hópum sermisjákvæðir fyrir mótefnum gegn HPVgerðunum 9 í bóluefninu. GMT voru hærri hjá stúlkum og drengjum sem fengu tvo skammta af Gardasil 9 (við ýmist 0, 6 mánuði eða 0, 12 mánuði) en hjá 16 til 26 ára stúlkum og konum sem fengu 3 skammta af Gardasil 9 (við 0, 2, 6 mánuði) fyrir allar HPV gerðirnar. Á grundvelli þessarar sambærileguónæmingargetu er búist við að virkni tveggja skammta meðferðaráætlunar með Gardasil 9 hjá 9 til 14 ára stúlkum og drengjum sé sambærileg.

Í sömu rannsókn var GMT hjá stúlkum og drengjum á aldrinum 9 til 14 ára einum mánuði eftir síðasta skammt tölulega lægra fyrir sumar sermisgerðir í bóluefninu eftir tveggja skammta áætlun en eftir þriggja skammta áætlun (þ.e. HPV gerðir 18, 31, 45 og 52 eftir 0, 6 mánuði og HPV gerð 45 eftir 0, 12 mánuði). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Lengd verndandi áhrifa tveggja skammta bólusetningaráætlunar með Gardasil 9 hefur ekki verið staðfest.

Meðganga

Ekki voru framkvæmdar sértækar rannsóknir á Gardasil 9 hjá þunguðum konum. Fjörgilda HPV-bóluefnið var notað sem virkur samanburður í klíniska þróunarferlinu fyrir Gardasil 9.

Í klíniska þróunarferlinu fyrir Gardasil 9 tilkynntu 2.586 konur (1.347 í Gardasil 9 hópnum á móti 1.239 í fjörgilda HPV-bóluefnishópnum) um a.m.k. eina þungun. Tegundir frávíka eða hlutfall þungana sem reiddi illa af hjá einstaklingum sem fengu Gardasil 9 eða fjörgilt HPV-bóluefni voru sambærilegar og í samræmi við það sem almennt gerist.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, þ.m.t. mat á eiturverkum eftir stakan skammt og á staðbundnu þoli, leiddu ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn.

Gardasil 9 sem gefið var kvenrottum hafði engin áhrif á æxlunargetu, frjósemi eða þroska fósturvísis/fósturs.

Gardasil 9 sem gefið var kvenrottum hafði engin áhrif á þroska, hegðun, æxlunargetu eða frjósemi afkvæma. Mótefni gegn öllum 9 HPV gerðum bóluefnisins bárust til afkvæmis á meðgöngu og hugsanlega við mjólkurgjöf.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
L-histidín
Pólýsorbat 80
Natríumbórat
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Gardasil 9 stungulyf, dreifa:

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

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

Gardasil 9 ætti að gefa eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli.

Upplýsingar um stöðugleika gefa til kynna að bóluefnisþættirnir séu stöðugir í 72 klukkustundir þegar bóluefnið er geymt við hitastig frá 8°C til 25°C eða frá 0°C til 2°C. Í lok þessa tímabils skal nota eða farga Gardasil 9. Þessar upplýsingar eru eingöngu ætlaðar til að leiðbeina heilbrigðisstarfsfólki ef um tímabundið frávik á hitastigi er að ræða.

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

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

Gardasil 9 á að gefa eins fljótt og unnt er eftir að það er tekið úr kæli.

Upplýsingar um stöðugleika gefa til kynna að bóluefnisþættirnir séu stöðugir í 72 klukkustundir þegar bóluefnið er geymt við hitastig frá 8°C til 25°C eða frá 0°C til 2°C. Í lok þessa tímabils skal nota Gardasil 9 eða farga því. Þessar upplýsingar eru eingöngu ætlaðar til að leiðbeina heilbrigðisstarfsfólki ef um tímabundið frávik á hitastigi er að ræða.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gardasil 9 stungulyf, dreifa:

0,5 ml dreifa í hettuglasi (gler) með tappa (halóbútýl) og smelluloki úr plasti (slíf úr áli) í pakkningastærð með 1 einingu.

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

0,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (gler) með stimpiltappa (brómóbútýl elastómer með sílikoni og húðaður með FluroTec) og hettuloki (tilbúin ísópren-brómóbútýl blanda) með tveimur nálum í pakkningastærð með 1 eða 10 einingum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gardasil 9 stungulyf, dreifa:

- Áður en Gardasil 9 er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli.
- Hristið vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist mislitað.
- Dragið 0,5 ml skammt af bóluefninu úr stakskammta hettuglasinu með sæfðri nál og sprautu.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

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

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

- Áður en Gardasil 9 er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli.
- Hristið áfylltu sprautuna vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist mislitað.
- Tvær nálar af mismunandi lengd fylgja með pakkanum, veldu viðeigandi nál til að tryggja sé að stungulyfjagjöf í vöðva (i.m.) eigi sér stað með hliðsjón af stærð og þyngd sjúklings.
- Skrúfið nálina í sprautuhólkinn réttshæis þar til nálin er tryggilega föst á sprautunni. Sprautið heildarskammtinum í samræmi við staðlaða aðferðarlýsingu.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1007/001

EU/1/15/1007/002

EU/1/15/1007/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á YTRI ÖSKJU
Hettuglas með stökum skammti, pakkning með 1 einingu**

1. HEITI LYFS

Gardasil 9 stungulyf, dreifa
9-gilt bóluefni gegn mannapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml):
HPV af gerð 6 L1 prótein 30 µg
HPV af gerð 11 og 18 L1 prótein 40 µg
HPV af gerð 16 L1 prótein 60 µg
HPV af gerð 31, 33, 45, 52 og 58 L1 prótein 20 µg

aðsogað á myndlaust álhýdroxýfosfatsúlfat (0,5 mg Al)

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð, L-histidín, pólýsorbat 80, natríumbórat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa
1 hettuglas (0,5 ml).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.
Hristið vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1007/001

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

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

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gardasil 9
Inndæling
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAD

MSD VACCINS

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á YTRI ÖSKJU
Áfyllt sprauta með 2 nálum, þakning með 1 eða 10 einingum**

1. HEITI LYFS

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
9-gilt bóluefni gegn mannapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml):
HPV af gerð 6 L1 prótein 30 µg
HPV af gerð 11 og 18 L1 prótein 40 µg
HPV af gerð 16 L1 prótein 60 µg
HPV af gerð 31, 33, 45, 52 og 58 L1 prótein 20 µg

aðsogað á myndlaust álhýdroxýfosfatsúlfat (0,5 mg Al)

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natriumklóríð, L-histidín, pólýsorbat 80, natriumbórat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

1 áfyllt sprauta (0,5 ml) með 2 nálum

10 áfylltar sprautur (0,5 ml) með 2 nálum hver

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.
Hristið vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áletrun á merkimiða áfylltrar sprautu

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gardasil 9
Inndæling
i.m.
9-gilt bóluefni gegn mannapíllomaveiru

2. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAD

MSD VACCINS

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gardasil 9 stungulyf, dreifa

9-gilt bóluefni gegn mannapapillomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barn þitt eruð bólusett. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig eða barn þitt.

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gardasil 9 og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið byrjið að nota Gardasil 9
3. Hvernig nota á Gardasil 9
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gardasil 9
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gardasil 9 og við hverju það er notað

Gardasil 9 er bóluefni fyrir börn og unglunga frá 9 ára aldri og fullorðna. Það er gefið til varnar gegn sjúkdómum af völdum mannapapillomaveiru (HPV) af gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Þessir sjúkdómar eru m.a. frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins og krabbamein í kynfærum kvenna (legghálsi, sköpum og leggöngum), frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins og krabbamein í endaparmi og kynfæravörtur hjá körlum og konum.

Gardasil 9 hefur verið rannsakað hjá körlum og konum á aldrinum 9 til 26 ára.

Gardasil 9 verndar gegn þeim HPV-gerðum sem valda flestum tilvikum þessara sjúkdóma.

Gardasil 9 er ætlað að fyrirbyggja þessa sjúkdóma. Bóluefnið er ekki notað til meðferðar við HPV-tengdum sjúkdómum. Gardasil 9 hefur engin áhrif hjá einstaklingum sem þegar eru með þráláta sýkingu eða sjúkdóm er tengist einhverri HPV-gerð í bóluefninu. Hins vegar getur Gardasil 9 veitt einstaklingum sem eru þegar sýktir af einni eða fleiri gerð HPV í bóluefninu vörn gegn sjúkdómum er tengjast öðrum HPV-gerðum í bóluefninu.

Gardasil 9 getur ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

Þegar einstaklingur er bólusettur með Gardasil 9, örvar ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) framleiðslu mótefna gegn þeim níu HPV-gerðum sem eru í bóluefninu til að veita vernd gegn sjúkdómum af völdum þessara veira.

Ef þú eða barnið þitt hafið fengið fyrsta skammtinn af Gardasil 9, þurfið þið að ljúka allri bólusetningaráætluninni með Gardasil 9.

Ef þú eða barnið þitt hafið þegar fengið HPV-bóluefni skaltu spyrja lækinn hvort Gardasil 9 henti þér.

Gardasil 9 skal notað samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum.

2. Áður en þú eða barnið byrjið að nota Gardasil 9

Ekki má nota Gardasil 9 ef þú eða barnið þitt

- eruð með ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp undir „önnur innihaldsefni“ í kafla 6).
- hafið fengið ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið skammt af Gardasil eða Silgard (HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18) eða Gardasil 9.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef þú eða barnið þitt:

- eruð með blæðingarsjúkdóm (sjúkdómur sem veldur því að þér blæðir meira en eðlilegt þykir), t.d. dreyrasyki,
- eruð með veikt ónæmiskerfi, til dæmis af völdum erfðagalla, HIV-sýkingar eða lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið,
- eruð með sjúkdóm sem fylgir hár hiti. Hins vegar er vægur hiti eða sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. kvef) ekki ástæða til að fresta bólusetningu.

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

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Gardasil 9 veiti þeim fullkomna vörn sem fá bóluefnið.

Gardasil 9 veitir ekki vernd gegn öllum gerðum mannapapillomaveiru. Því skal nota áfram allar viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Ef þú ert kona, **skaltu fylgja ráðum læknisins hvað varðar leghálsstrok/Pap-strok og forvarnar- og varnaraðgerðir.**

Hvað fleira er nauðsynlegt fyrir þig eða barnið þitt að vita um Gardasil 9

Ekki er vitað hversu lengi bólusetningin virkar. Langtíma eftirfylgnirannsóknir eru í gangi til að ákveða hvort þörf er á örvunarskammti.

Notkun annarra lyfja samhliða Gardasil 9

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið þitt notið, hafið nýlega notað eða kunnið að nota, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Gardasil 9 má gefa samhliða samsettu örvunarbóluefni gegn barnaveiki (d) og stífkampa (T) ásamt bóluefni gegn kíghósta [frumulaust, hlutar] (ap) og/eða mænu sótt [óvirkjað] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV bóluefnum) á annan stungustað (annan líkamshluta, t.d. hinn handlegginn eða fótlegginn) í sömu læknisskoðun.

Ekki er víst að Gardasil 9 hafi tilætluð áhrif ef það er notað með lyfjum sem bæla ónæmiskerfið.

Hormónagetnaðarvarnir (til dæmis pillan) drógu ekki úr vörn Gardasil 9.

Meðganga og brjóstagið

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

Gardasil 9 má gefa konum sem hafa barn á brjósti eða hafa áform um brjóstagið.

Akstur og notkun véla

Gardasil 9 kann að hafa væg og tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Gardasil 9 inniheldur natríumklóríð.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því svo til natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Gardasil 9

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

Ef þú ert á aldrinum 9 ára til og með 14 ára við fyrstu bólusetningu

Gardasil 9 má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrri sprauta: valin dagsetning
- Seinni sprauta: 5 til 13 mánuðum eftir fyrri sprautu

Ef seinni skammturinn af bóluefninu er gefinn innan 5 mánuða frá fyrsta skammti, á alltaf að gefa þriðja skammt.

Gardasil 9 má einnig gefa samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en mánuði eftir fyrstu sprautu)
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en 3 mánuðum eftir aðra sprautu)

Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

Ef þú ert 15 ára eða eldri við fyrstu bólusetningu

Gardasil 9 skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en mánuði eftir fyrsta skammt)
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en 3 mánuðum eftir annan skammt)

Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

Mælt er með að einstaklingar sem fá fyrsta skammt af Gardasil 9 ljúki við bólusetningaráætluninni með Gardasil 9.

Gardasil 9 er gefið með stungu gegnum húð inn í vöðva (helst vöðva í upphandlegg eða læri).

Ef gleymist að nota einn skammt af Gardasil 9

Ef þú missir af áætlaðri sprautu mun lækningin ákveða hvenær á að gefa skammtinn sem gleymdist. Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum lækneisins eða hjúkrunarfræðings hvað varðar endurkomur til að fá þá skammta sem eftir eru. Ef þú gleymir að mæta eða kemst ekki til lækneisins á tilsettum tíma skaltu leita ráða hjá læknum. Þegar Gardasil 9 er gefið sem fyrsti skammtur, skal ljúka bólusetningaráætluninni með Gardasil 9 en ekki öðru HPV-bóluefni.

Leitið til lækneisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun bóluefnisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Gardasil 9:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Aukaverkanir sem fram koma á stungustað (sársauki, bólga og roði) og höfuðverkur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Aukaverkanir sem fram koma á stungustað (mar, og kláði), hiti, þreyta, sundl og ógleði.

Þegar Gardasil 9 var gefið samhliða örvunarskammti af samsettu bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [frumulaust, hlutar] og mænusótt [óvirkjað] í sömu heimsókn, var tilkynnt um meiri bólgur á stungustað.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir með GARDASIL eða SILGARD og þær kunna einnig að koma fram eftir gjöf GARDASIL 9:

Tilkynnt hefur verið um yfirlíð, stundum með skjálfta eða stífni. Þó svo að sjaldgæft sé að sjúklingur falli í yfirlíð þarf að fylgjast með sjúklingum í 15 mínútur eftir að þeir fá HPV-bóluefni.

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð. Sum þessara viðbragða hafa reynst alvarleg. Einkenni geta verið öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun, ofsakláði og/eða útbrot.

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Gardasil 9

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gardasil 9 inniheldur

Virku innihaldsefnin eru: Háhreinsað, smitlaust prótein fyrir hverja mannapapillomaveirugerð (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

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

Mannapapillomaveira ¹ af gerð 6 L1 prótein ^{2,3}	30 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 11 L1 prótein ^{2,3}	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 16 L1 prótein ^{2,3}	60 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 18 L1 prótein ^{2,3}	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 31 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 33 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 45 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 52 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 58 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm

¹ Mannapapillomaveira = HPV

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

³ aðsogað á myndlausan álhýdroxýfosfat sulfat ónæmisglæði (0,5 milligrömm Al).

Myndlaust álhýdroxýfosfat sulfat er í bóluefninu sem hjálparefni. Ónæmisglæðar eru til staðar til að bæta ónæmissvar bóluefnisins.

Önnur innihaldsefni í bóluefnisdreifunni eru: Natríumklóríð, L-histidín, pólýsorbat 80, natríumbórat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Gardasil 9 og pakkningastærðir

1 skammtur af Gardasil 9 stungulyfi, dreifu inniheldur 0,5 ml.

Gardasil 9 getur litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli áður en það er hrist. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.

Gardasil 9 fæst í pakkningu með 1 einingu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693

(+32 (0) 27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

България

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

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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
cllc@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**Gardasil 9 stungulyf, dreifa:**

- Áður en Gardasil 9 er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli.
- Hristið vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru í því og/eða það er mislitað.
- Dragið 0,5 ml skammt af bóluefninu úr stakskammta hettuglasinu með sæfðri nál og sprautu.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu 9-gilt bóluefni gegn mannapapillomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barn þitt eruð bólusett. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig eða barn þitt.

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gardasil 9 og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið byrjið að nota Gardasil 9
3. Hvernig nota á Gardasil 9
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gardasil 9
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gardasil 9 og við hverju það er notað

Gardasil 9 er bóluefni fyrir börn og unglunga frá 9 ára aldri og fullorðna. Það er gefið til varnar gegn sjúkdómum af völdum mannapapillomaveiru (HPV) af gerðum 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Þessir sjúkdómar eru m.a. frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins og krabbamein í kynfærum kvenna (legghálsi, sköpum og leggöngum), frumubreytingar sem eru undanfari krabbameins og krabbamein í endaparmi og kynfæravörtur hjá körlum og konum.

Gardasil 9 hefur verið rannsakað hjá körlum og konum á aldrinum 9 til 26 ára.

Gardasil 9 verndar gegn þeim HPV-gerðum sem valda flestum tilvikum þessara sjúkdóma.

Gardasil 9 er ætlað að fyrirbyggja þessa sjúkdóma. Bóluefnið er ekki notað til meðferðar við HPV-tengdum sjúkdómum. Gardasil 9 hefur engin áhrif hjá einstaklingum sem þegar eru með þráláta sýkingu eða sjúkdóm er tengist einhverri HPV-gerð í bóluefninu. Hins vegar getur Gardasil 9 veitt einstaklingum sem eru þegar sýktir af einni eða fleiri gerð HPV í bóluefninu vörn gegn sjúkdómum er tengjast öðrum HPV-gerðum í bóluefninu.

Gardasil 9 getur ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

Þegar einstaklingur er bólusettur með Gardasil 9, örvar ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) framleiðslu mótefna gegn þeim níu HPV-gerðum sem eru í bóluefninu til að veita vernd gegn sjúkdómum af völdum þessara veira.

Ef þú eða barnið þitt hafið fengið fyrsta skammtinn af Gardasil 9, þurfið þið að ljúka allri bólusetningaráætluninni með Gardasil 9.

Ef þú eða barnið þitt hafið þegar fengið HPV-bóluefni skaltu spyrja lækinn hvort Gardasil 9 henti þér.

Gardasil 9 skal notað samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum.

2. Áður en þú eða barnið byrjið að nota Gardasil 9

Ekki má nota Gardasil 9 ef þú eða barnið þitt

- eruð með ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp undir „önnur innihaldsefni“ í kafla 6).
- hafið fengið ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið skammt af Gardasil eða Silgard (HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18) eða Gardasil 9.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef þú eða barnið þitt:

- eruð með blæðingarsjúkdóm (sjúkdómur sem veldur því að þér blæðir meira en eðlilegt þykir), t.d. dreyrasyki,
- eruð með veikt ónæmiskerfi, til dæmis af völdum erfðagalla, HIV-sýkingar eða lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið,
- eruð með sjúkdóm sem fylgir hár hiti. Hins vegar er vægur hiti eða sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. kvef) ekki ástæða til að fresta bólusetningu.

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

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Gardasil 9 veiti þeim fullkomna vörn sem fá bóluefnið.

Gardasil 9 veitir ekki vernd gegn öllum gerðum mannapapillomaveiru. Því skal nota áfram allar viðeigandi varnir gegn kynsjúkdómum.

Bólusetning kemur ekki í stað reglulegrar leghálsskoðunar. Ef þú ert kona, **skaltu fylgja ráðum læknisins hvað varðar leghálsstrok/Pap-strok og forvarnar- og varnaraðgerðir.**

Hvað fleira er nauðsynlegt fyrir þig eða barnið þitt að vita um Gardasil 9

Ekki er vitað hversu lengi bólusetningin virkar. Langtíma eftirfylgnirannsóknir eru í gangi til að ákveða hvort þörf er á örvunarskammti.

Notkun annarra lyfja samhliða Gardasil 9

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið þitt notið, hafið nýlega notað eða kunnið að nota, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Gardasil 9 má gefa samhliða samsettu örvunarbóluefni gegn barnaveiki (d) og stífkampa (T) ásamt bóluefni gegn kíghósta [frumulaust, hlutar] (ap) og/eða mænuþótt [óvirkjað] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV bóluefnum) á annan stungustað (annan líkamshluta, t.d. hinn handlegginn eða fótlegginn) í sömu læknisskoðun.

Ekki er víst að Gardasil 9 hafi tilætluð áhrif ef það er notað með lyfjum sem bæla ónæmiskerfið.

Hormónagetnaðarvarnir (til dæmis pillan) drógu ekki úr vörn Gardasil 9.

Meðganga og brjóstagið

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

Gardasil 9 má gefa konum sem hafa barn á brjósti eða hafa áform um brjóstagið.

Akstur og notkun véla

Gardasil 9 kann að hafa væg og tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Gardasil 9 inniheldur natríumklóríð.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því svo til natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Gardasil 9

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

Ef þú ert á aldrinum 9 ára til og með 14 ára við fyrstu bólusetningu

Gardasil 9 má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrri sprauta: valin dagsetning
- Seinni sprauta: 5 til 13 mánuðum eftir fyrri sprautu

Ef seinni skammturinn af bóluefninu er gefinn innan 5 mánuða frá fyrsta skammti, á alltaf að gefa þriðja skammt.

Gardasil 9 má einnig gefa samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en mánuði eftir fyrstu sprautu)
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en 3 mánuðum eftir aðra sprautu)

Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

Ef þú ert 15 ára eða eldri við fyrstu bólusetningu

Gardasil 9 skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

- Fyrsta sprauta: valin dagsetning
- Önnur sprauta: 2 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en mánuði eftir fyrsta skammt)
- Þriðja sprauta: 6 mánuðum eftir fyrstu sprautu (ekki fyrr en 3 mánuðum eftir annan skammt)

Gefa skal alla þrjá skammtana á 1 árs tímabili. Fáðu frekari upplýsingar hjá læknum.

Mælt er með að einstaklingar sem fá fyrsta skammt af Gardasil 9 ljúki við bólusetningaráætluninni með Gardasil 9.

Gardasil 9 er gefið með stungu gegnum húð inn í vöðva (helst vöðva í upphandlegg eða læri).

Ef gleymist að nota einn skammt af Gardasil 9

Ef þú missir af áætlaðri sprautu mun lækni ákveða hvenær á að gefa skammtinn sem gleymdist. Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðings hvað varðar endurkomur til að fá þá skammta sem eftir eru. Ef þú gleymir að mæta eða kemst ekki til læknisins á tilsettum tíma skaltu leita ráða hjá læknum. Þegar Gardasil 9 er gefið sem fyrsti skammtur, skal ljúka bólusetningaráætluninni með Gardasil 9 en ekki öðru HPV-bóluefni.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Gardasil 9:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Aukaverkanir sem fram koma á stungustað (sársauki, bólga og roði) og höfuðverkur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Aukaverkanir sem fram koma á stungustað (mar, og kláði), hiti, þreyta, sundl og ógleði.

Þegar Gardasil 9 var gefið samhliða örvunarskammti af samsettu bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [frumulaust, hlutar] og mænusótt [óvirkjað] í sömu heimsókn, var tilkynnt um meiri bólgur á stungustað.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir með GARDASIL eða SILGARD og þær kunna einnig að koma fram eftir gjöf GARDASIL 9:

Tilkynnt hefur verið um yfirlíð, stundum með skjálfta eða stífni. Þó svo að sjaldgæft sé að sjúklingur falli í yfirlíð þarf að fylgjast með sjúklingum í 15 mínútur eftir að þeir fá HPV-bóluefni.

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð. Sum þessara viðbragða hafa reynst alvarleg. Einkenni geta verið öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun, ofsakláði og/eða útbrot.

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Gardasil 9

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gardasil 9 inniheldur

Virku innihaldsefnin eru: Háhreinsað, smitlaust prótein fyrir hverja mannapapillomaveirugerð (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

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

Mannapapillomaveira ¹ af gerð 6 L1 prótein ^{2,3}	30 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 11 L1 prótein ^{2,3}	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 16 L1 prótein ^{2,3}	60 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 18 L1 prótein ^{2,3}	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 31 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 33 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 45 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 52 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira ¹ af gerð 58 L1 prótein ^{2,3}	20 míkrógrömm

¹ Mannapapillomaveira = HPV

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

³ aðsogað á myndlausan álhýdroxýfosfat sulfat ónæmisglæði (0,5 milligrömm Al).

Myndlaust álhýdroxýfosfat sulfat er í bóluefninu sem hjálparefni. Ónæmisglæðar eru til staðar til að bæta ónæmissvar bóluefnisins.

Önnur innihaldsefni í bóluefnisdreifunni eru: Natríumklóríð, L-histidín, pólýsorbit 80, natríumbórat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Gardasil 9 og pakkningastærðir

1 skammtur af Gardasil 9 stungulyfi, dreifu inniheldur 0,5 ml.

Gardasil 9 getur litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli áður en það er hrist. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.

Gardasil 9 fæst í pakkningum með 1 eða 10 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium 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
clic@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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:**

- Áður en Gardasil 9 er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli.
- Hristið áfylltu sprautuna vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist mislitað.
- Tvær nálar af mismunandi lengd fylgja með pakkanum, veldu viðeigandi nál til að tryggja sé að stungulyfjagjöf í vöðva (i.m.) eigi sér stað með hliðsjón af stærð og þyngd sjúklings.
- Skrófið nálina í sprautuhólkinn réttisælís þar til nálin er tryggilega föst á sprautunni. Sprautið heildarskammtinum í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

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