

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon
Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

¹Humant papillomavirus = HPV.

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

³Adsorbent på amorf aluminiumhydroksyfosfatadjuvans (0,5 milligram Al).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.
Klar væske med hvitt bunnfall.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gardasil 9 er indisert for aktiv immunisering av personer fra 9 år mot følgende HPV-sykdommer:

- Premaligne lesjoner og kreft i livmorhals, vulva, vagina og anus forårsaket av HPV-typer som vaksinen dekker.
- Kjønnsvorter (*Condyloma acuminata*) forårsaket av spesifikke HPV-typer.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for viktig informasjon vedrørende data som understøtter disse indikasjonene.

Gardasil 9 skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 9 til og med 14 år på tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 2-dose (0,6 - 12 måneder) -plan (se pkt. 5.1). Den andre dosen bør administreres mellom 5 og 13 måneder etter første dose. Hvis den andre vaksinedosen administreres tidligere enn fem måneder etter første dose, skal en tredje dose alltid administreres.

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 3-doseplan (0, 2, 6 måneder). Den andre dosen bør administreres minst én måned etter den første dosen, og den tredje dosen bør administreres minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre doser bør gis innen en periode på 1 år.

Personer i alderen 15 år eller eldre ved tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 bør administreres i henhold til en 3-doseplan (0, 2, 6 måneder).

Den andre dosen bør administreres minst én måned etter den første dosen og den tredje dosen bør administreres minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre doser bør gis innen en periode på 1 år.

Gardasil 9 skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Det anbefales at personer som får en første dose med Gardasil 9 fullfører vaksinasjonsplanen med Gardasil 9 (se pkt. 4.4).

Behovet for en boosterdose er ennå ikke fastslått.

Studier med et blandet regime (byttbarhet) med HPV-vaksiner er ikke utført med Gardasil 9.

Personer som tidligere er vaksinert med et 3-doseregime med en kvadrivalent vaksine som beskytter mot HPV-typene 6,11, 16 og 18 (Gardasil eller Silgard), heretter kalt qHPV-vaksine, kan få 3 doser med Gardasil 9 (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon (barn < 9 år)

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

Kvinner \geq 27 år

Sikkerhet og effekt av Gardasil 9 hos kvinner fra 27 år og eldre er ikke studert (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal administreres som intramuskulær injeksjon. Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.

Gardasil 9 må ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt. Vaksinen skal ikke blandes i den samme sprøyten som andre vaksiner eller oppløsninger.

For instruksjoner vedrørende håndtering av vaksinen før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Personer med overfølsomhet etter tidligere administrering av Gardasil 9 eller Gardasil/Silgard skal ikke få Gardasil 9.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Som med alle injiserbare vaksiner bør hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåkning alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter at vaksinen er gitt.

Synkope (besvimelse), iblant forbundet med å falle, kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon, spesielt hos ungdom som en psykogen reaksjon på injeksjonen. Dette kan ledsages av en rekke nevrologiske tegn som forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og armer under restitusjon. Vaksinerte personer skal derfor observeres i ca. 15 minutter etter vaksinasjon. Det er viktig at det foreligger prosedyrer for å forhindre skade fra besvimelser.

Vaksinasjon bør utsettes hos personer som lider av en akutt og alvorlig febersykdom. En mindre infeksjon som f.eks. en lett infeksjon i øvre luftveier eller lav feber er ikke en kontraindikasjon for immunisering.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at vaksinasjon med Gardasil 9 fører til beskyttelse hos alle som får vaksinen.

Vaksinen vil bare beskytte mot sykdommer som er forårsaket av HPV-typene som vaksinen er rettet mot (se pkt. 5.1). Derfor bør man fortsatt ta hensiktsmessige forholdsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

Hvis en person på vaksinasjonstidspunktet er smittet med en av HPV-typene som finnes i vaksinen, vil ikke Gardasil 9 beskytte mot lesjoner forårsaket av denne typen (se pkt. 5.1).

Vaksinasjon er ikke en erstatning for regelmessig cervixscreening. Ingen vaksine er 100 % effektiv og Gardasil 9 vil ikke gi beskyttelse mot alle HPV-typer, eller mot eksisterende HPV-infeksjoner ved vaksinasjonstidspunktet. Regelmessig cervixscreening er fortsatt veldig viktig og skal følge lokale anbefalinger.

Det finnes ingen data på bruken av Gardasil 9 hos personer nedsatt immunrespons. Sikkerheten og immunogeniteten til en qHPV-vaksine er vurdert hos personer i alderen 7 til 12 år som er smittet med humant immunsviktvirus (HIV) (se pkt. 5.1).

Personer med svekket immunrespons, enten det er på grunn av potent immunosuppressiv behandling, en genetisk defekt, HIV-infeksjon eller av andre årsaker, kan ha redusert respons på vaksinen.

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

Det pågår langtids oppfølgingsstudier for å fastslå varigheten av beskyttelsen (se pkt. 5.1).

Det eksisterer ingen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektdata som støtter byttbarhet av Gardasil 9 med bivalente eller kvadrivalente HPV-vaksiner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og immunogenitet hos personer som har fått immunglobuliner eller blodprodukter i løpet av

de siste 3 månedene før vaksinasjon er ikke studert i kliniske studier.

Bruk sammen med andre vaksiner

Gardasil 9 kan administreres samtidig med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaksiner) uten signifikant interferens med antistoffrespons for noen av komponentene i hver av vaksinene. Dette er basert på resultatene fra en klinisk studie der en kombinert dTap-IPV vaksine ble administrert samtidig med den første dosen med Gardasil 9 (se pkt. 4.8).

Bruk sammen med hormonelle prevensjonsmidler

I kliniske studier brukte 60,2 % av kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk Gardasil 9 hormonelle prevensjonsmidler i vaksinasjonsperioden i de kliniske studiene. Bruk av hormonelle prevensjonsmidler syntes ikke å påvirke de typespesifikke immunresponsene på Gardasil 9.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 tilfeller med gravide kvinner) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksisitet for Gardasil 9 (se pkt. 5.1).

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Disse dataene er imidlertid ikke tilstrekkelige til å anbefale bruk av Gardasil 9 under graviditet. Vaksinasjon bør utsettes til etter fullført graviditet (se pkt. 5.1).

Amming

Gardasil 9 kan brukes under amming.

Til sammen 92 kvinner ammet under vaksinasjonsperioden i de kliniske studiene med Gardasil 9. I studiene var immunogeniteten av vaksinen sammenlignbar mellom ammende kvinner og kvinner som ikke ammet. I tillegg var bivirkningsprofilen for ammende kvinner sammenlignbar med den man finner hos kvinner i den totale befolkningen. Det ble ikke rapportert om noen vaksinerelaterte alvorlige bivirkninger hos spedbarn som diet i vaksinasjonsperioden.

Fertilitet

Det finnes ingen data hos mennesker på effekten av Gardasil 9 på fertilitet. Dyrestudier antyder ingen skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gardasil 9 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av effektene som er nevnt i pkt. 4.8 «Bivirkninger» kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

A. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I 7 kliniske studier ble Gardasil 9 administrert på inklusjonsdagen og omtrent 2 og 6 måneder senere. Sikkerheten ble evaluert ved bruk av et «rapporteringskort for vaksiner» (VRC) til overvåking i 14 dager etter hver injeksjon av Gardasil 9. I alt 15 776 personer (10 495 personer i alderen 16 til 26 år

og 5281 ungdommer i alderen 9 til 15 år ved inklusjon) fikk Gardasil 9. Få personer (0,1 %) avbrøt studien på grunn av bivirkninger.

De vanligste bivirkningene som ble observert med Gardasil 9 var reaksjoner på injeksjonsstedet (84,8 % av de vaksinerte innen 5 dager etter enhver vaksinasjonsavtale) og hodepine (13,2 % av de vaksinerte innen 15 dager etter enhver vaksinasjonsavtale). Disse bivirkningene var vanligvis milde til moderate i intensitet.

B. Liste over bivirkninger i tabellform

Kliniske studier

Bivirkninger som ble vurdert til å være i det minste muligens relatert til vaksinasjon er kategorisert etter frekvens.

Frekvenser er rapportert som:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Tabell 1: Bivirkninger etter administrering av Gardasil 9 som forekom med en frekvens på minst 1,0 % i kliniske studier

| Organklasser | Frekvens | Bivirkninger |
|---|-----------------|--|
| Nevrologiske sykdommer | Svært vanlige | Hodepine |
| | Vanlige | Svimmelhet |
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige | Kvalme |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | På injeksjonsstedet: smerte, hevelse, erytem |
| | Vanlige | Feber, tretthet, På injeksjonsstedet: pruritus, blåmerker |

I en klinisk studie hos totalt 1053 friske ungdommer i alderen 11 til 15 år, viste administrering av den første dosen med Gardasil 9 samtidig med en kombinert boostervaksine mot difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] at det ble rapportert om flere reaksjoner på injeksjonsstedet (hevelse, erytem), hodepine og feber. Forskjellene som ble observert var $< 10\%$, og hos de fleste personene ble bivirkningene rapportert som milde til moderate i intensitet (se pkt. 4.5).

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er rapportert spontant ved bruk av qHPV-vaksinen etter godkjenning og kan også sees fra erfaringer med Gardasil 9 etter markedsføring. Sikkerhetserfaring etter markedsføring med qHPV-vaksinen er relevant for Gardasil 9 siden begge vaksiner inneholder L1 HPV- proteiner fra 4 av de samme HPV-typene.

Fordi disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av uviss størrelse, er det ikke mulig å anslå deres frekvens med sikkerhet eller fastslå, for alle hendelsene, en årsakssammenheng med eksponering for vaksine.

Infeksiøse og parasittære sykdommer: Cellulitt ved injeksjonsstedet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati.

Forstyrrelser i immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, bronkospasme og urtikaria.

Nevrologiske sykdommer: Akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barrés syndrom, synkope,

noen ganger ledsaget av tonisk-kloniske bevegelser.

Gastrointestinale sykdommer: Oppkast.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Artralgi, myalgi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Asteni, frysninger, uvelhet.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert noen tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, Papillomavirusvaksiner, ATC-kode: J07BM03

Virkningsmekanisme

Gardasil 9 er en ikke-infeksiøs rekombinant 9-valent vaksine med adjuvans. Den er fremstilt av høyt rensede viruslignende partikler (VLP_{er}) fra hoved-L1-kapsidproteinet fra de samme HPV-typene (6, 11, 16 og 18) som i qHPV-vaksinene Gardasil eller Silgard og av 5 ytterligere HPV-typer (31, 33, 45, 52, 58). Den bruker, som qHPV-vaksinen, amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat som adjuvans. VLP_{ene} kan ikke infisere celler, reproducere eller forårsake sykdom. Effekten av L1-VLP-vaksiner antas å være mediert ved utviklingen av en humoral immunrespons. Genotypene for vaksinen som består av HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 vil refereres til som HPV-typene i vaksinen.

Basert på epidemiologiske studier, forventes Gardasil 9 å beskytte mot HPV-typene som forårsaker ca. 90 % av tilfellene av livmorhalskreft (cervixcancer), mer enn 95 % av tilfellene av adenocarcinoma in situ (AIS), 75–85 % av høygradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 85-90 % av HPV-relatert vulvakreft, 90-95 % av HPV-relatert høygradig vulva intraepitelial neoplasi (VIN 2/3), 80–85 % av HPV-relatert vaginal kreft, 75-85 % av HPV-relatert høygradig vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3), 90-95% av HPV-relatert analkreft, 85–90 % av HPV-relatert høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3) og 90 % av tilfellene av kjønnsvorter.

Indikasjonen for Gardasil 9 er basert på:

- «non-inferior» immunogenitet t mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksine for HPV-typene 6, 11, 16 og 18 hos jenter i alderen 9 til 15 år, kvinner og menn i alderen 16 til 26 år. Følgelig kan effekten av Gardasil 9 mot vedvarende infeksjon og sykdom, relatert til HPV-typene 6, 11, 16 eller 18, antas å være sammenlignbar med den av qHPV-vaksinen.
- vist effekt mot vedvarende infeksjon og sykdom, relatert til HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år, og
- vist «non-inferior» immunogenitet mot HPV-typene i Gardasil 9 hos gutter og jenter i alderen 9 til 15 år og menn i alderen 16 til 26 år, sammenlignet med jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år.

Effekt hos kvinner og menn i alderen 16 til 26 år

Effekten ble vurdert i 6 placebokontrollerte, dobbeltblindete, randomiserte kliniske fase II- og fase III-studier som vurderte 28413 personer (20541 jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år, og 4055 gutter og menn i alderen 16 til 26 år, 3817 kvinner i alderen 24 til 45 år). qHPV-vaksinen var effektiv i å redusere insidensen av CIN (alle grader, inkludert CIN 2/3), AIS; kjønnsvorter, VIN 2/3 og VaIN 2/3 relatert til HPV-typene 6, 11, 16 eller 18, som finnes i vaksinen, hos de jentene og kvinnene som var PCR-negative og seronegative ved baseline (tabell 2). qHPV-vaksinen var effektiv i å redusere insidensen av kjønnsvorter relatert til HPV-typene 6 og 11, som finnes i vaksinen, hos gutter og menn som var PCR-negative og seronegative ved baseline. Det ble ikke vist effekt mot penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3 eller penil/perineal/perianal kreft da antall tilfeller var utilstrekkelig til å oppnå statistisk signifikans (tabell 2). qHPV-vaksinen var effektiv i å redusere insidensen av anal intraepitelial neoplasi (AIN), grad 2 og 3 relatert til HPV-typene 6, 11, 16 og 18, som finnes i vaksinen, hos gutter og menn som var PCR-negative og seronegative ved baseline (tabell 2).

Tabell 2: Analyse av effekt av qHPV-vaksine hos PPE*-populasjonen for HPV-typer i vaksinen

| Sykdomsendepunkter | qHPV | | Placebo kontroll | | % effekt (95 % KI) |
|---|------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
| | N | Antall tilfeller | N | Antall tilfeller | |
| Jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år[†] | | | | | |
| HPV 16- eller 18-relatert CIN 2/3 eller AIS** | 8493 | 2 | 8464 | 112 | 98,2 (93,5, 99,8) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS | 7864 | 9 | 7865 | 225 | 96,0 (92,3, 98,2) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert VIN 2/3 | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100,0 (67,2, 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert VaIN 2/3 | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100,0 (55,4, 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterte kjønnsvorter | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99,0 (96,2, 99,9) |
| Gutter og menn i alderen 16 til 26 år[†] | | | | | |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterte eksterne genitale lesjoner*** | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90,6 (70,1, 98,2) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterte kjønnsvorter*** | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89,3 (65,3, 97,9) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert PIN 1/2/3*** | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100,0 (-52,1, 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert AIN 2/3**** | 194 | 3 | 208 | 13 | 74,9 (8,8, 95,4) |

*PPE-populasjonen besto av personer som fikk alle 3 vaksinene innen 1 år etter inklusjon, som ikke hadde store protokollavvik og var naive (PCR-negative og seronegative) mot de(n) relevante HPV-typen(e) (type 6, 11, 16 og 18) før dose 1 og inntil 1 måned etter dose 3 (måned 7).

[†]Analysene av de kombinerte studiene var prospektivt planlagt og omfattet bruk av de samme inklusjonskriteriene.

N = Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

KI = Konfidensintervall.

**Pasienter ble fulgt opp i opptil 4 år (median 3,6 år)

***Median varighet av oppfølging 2,4 år

****Median varighet av oppfølging var 2,15 år

Effekt hos kvinner i alderen 24 til 45 år

Effekten av qHPV-vaksinen hos kvinner i alderen 24 til 45 år ble evaluert i én placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert, klinisk fase III studie (Protokoll 019, FUTURE III) som inkluderte totalt 3817 kvinner.

Effekten av qHPV-vaksinen i PPE-populasjonen mot kombinert insidens av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginale lesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft, var 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8). Effekten av qHPV-vaksinen mot kombinert insidens av HPV 16- eller 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginale lesjoner, alle grader av CIN, AIS og livmorhalskreft, var 84,7 % (95 % KI: 67,5; 93,7).

Langtidsstudier av effekt

En undergruppe av personer blir nå fulgt opp 10 til 14 år etter qHPV-vaksinasjon med tanke på sikkerhet, immunogenitet og beskyttelse mot kliniske sykdommer relatert til HPV-typerne 6, 11, 16 og 18.

Vedvarende antistoffrespons (etter dose 3) er observert i 10 år hos ungdommer som var 9 til 15 år da de ble vaksinert, 9 år hos kvinner som var 16 til 23 år da de ble vaksinert, 9,5 år hos menn som var 16 til 26 år da de ble vaksinert og 9,5 år hos kvinner som var 24 til 45 år da de ble vaksinert.

I registerstudien for langtidsoppfølging av kvinner i alderen 16 til 23 år som var vaksinert med qHPV-vaksine i basisstudien (n=2084), ble det ikke observert noen tilfeller av HPV-sykdom (HPV-type 6/11/16/18 relatert høygradig CIN) i opptil ca. 12 år. I denne studien ble en vedvarende beskyttelse statistisk vist til ca. 10 år.

I langtids kliniske forlengelsesstudier er det sett beskyttelse etter dose 3 hos PPE-populasjonen. PPE-populasjonen besto av individer:

- som fikk alle 3 vaksinasjonene innen 1 år etter inklusjon, hadde ikke store avvik fra studieprotokollen,
- var seronegative for de(n) relevante HPV-typer(e) (type 6, 11, 16 og 18) før dose 1 og blant de personene som var 16 år og eldre ved inkludering i basisstudien, var PCR-negative for de(n) relevante HPV-typer(e) før dose 1 til og med én måned etter dose 3 (måned 7).

I disse kliniske forlengelsesstudiene ble ingen tilfeller av høygradig intraepitelial neoplasi eller kjønnsvorter observert hos personer som fikk qHPV-vaksine i basisstudien:

- i løpet av 10,7 år hos jenter (n=369) og 10,6 år hos gutter (n=326) i alderen 9 til 15 år på vaksinasjonstidspunktet (median oppfølging på henholdsvis 10,0 år og 9,9 år),
- i løpet av 11,5 år hos menn (n=917) i alderen 16-26 år på vaksinasjonstidspunktet (median oppfølging på 9,5 år), og
- i løpet av 10,1 år hos kvinner (n=6854) i alderen 24-45 år på vaksinasjonstidspunktet (median oppfølging på 8,7 år).

Effekt hos personer med HIV-infeksjon

En studie som dokumenterer sikkerheten og immunogeniteten av qHPV-vaksinen har blitt utført hos 126 HIV-smittede personer i alderen 7 til 12 år med CD4 % \geq 15 ved baseline og minst 3 måneder med høyaktiv antiretroviral behandling (HAART) for personer med en CD4 % $<$ 25 (96 av disse fikk qHPV-vaksine). Mer enn 96 % av personene serokonverterte for alle fire antigener. Geometriske gjennomsnittstitre (GMT) var noe lavere enn rapportert i andre studier for personer i samme aldersgruppe som ikke var smittet med HIV. Den kliniske relevansen av den lavere responsen er ukjent. Sikkerhetsprofilen var lik den i andre studier hos personer som ikke var smittet med HIV. CD4 % eller HIV RNA i plasma ble ikke påvirket av vaksinasjon.

Kliniske studier med Gardasil 9

Effekt og/eller immunogenitet av Gardasil 9 er vurdert i åtte kliniske studier. Kliniske studier som vurderer effekten av Gardasil 9 mot placebo var ikke forsvarlig fordi HPV-vaksinasjon er anbefalt og implementert i mange land for beskyttelse mot HPV-infeksjon og sykdom.

Den pivotale kliniske studien (Protokoll 001) vurderte derfor effekten av Gardasil 9 ved bruk av qHPV-vaksine som komparator.

Effekt mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18 ble primært vurdert ved bruk av en overførings strategi som viste sammenlignbar immunogenitet (målt ved geometriske gjennomsnittstitre [GMT]) av Gardasil 9, sammenlignet med qHPV-vaksine (Protokoll 001, GDS01C/Protokoll 009 og GDS07C/Protokoll 020).

I den pivotale studien Protokoll 001, ble effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 vurdert, sammenlignet med qHPV-vaksine hos kvinner i alderen 16 til og med 26 år (N = 14204, 7099 fikk Gardasil 9, 7105 fikk qHPV-vaksine).

Protokoll 002 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos gutter og jenter i alderen 9 til 15 år og kvinner i alderen 16 til 26 år (N = 3066, 1932 jenter, 666 gutter og 468 kvinner fikk Gardasil 9).

Protokoll 003 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos menn i alderen 16 til 26 år og kvinner i alderen 16 til 26 år (1103 heteroseksuelle menn [HM], 313 menn som har sex med menn [MSM] og 1099 kvinner fikk Gardasil 9).

Protokoll 005 og 007 vurderte Gardasil 9 som ble gitt samtidig med vaksiner som anbefales hos jenter og gutter i alderen 11 til 15 år (N = 2295).

Protokoll 006 vurderte administrering av Gardasil 9 til jenter og kvinner i alderen 12 til 26 år som tidligere var vaksinerte med qHPV-vaksine (N = 921, 615 fikk Gardasil 9 og 306 fikk placebo).

GDS01C/Protokoll 009 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos jenter i alderen 9 til 15 år (N=600; 300 fikk Gardasil 9 og 300 fikk qHPV-vaksine).

GDS07C/Protokoll 020 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos menn i alderen 16 til 26 år (N=500, 249 fikk Gardasil 9 og 251 fikk qHPV-vaksine).

Protokoll 010 vurderte immunogeniteten av 2 doser Gardasil 9 hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år og 3 doser Gardasil 9 hos jenter i alderen 9 til 14 år og hos kvinner i alderen 16 til 26 år (N=1518; 753 jenter; 451 gutter og 314 kvinner).

Studier som støtter effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18

Sammenligning mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksinen med hensyn til HPV-typene 6, 11, 16 og 18 ble utført i en populasjon med kvinner i alderen 16 til 26 år fra Protokoll 001, jenter i alderen 9 til 15 år fra GDS01C/Protokoll 009 og menn i alderen 16 til 26 år fra GDS07C/Protokoll 020.

En statistisk analyse av «non-inferiority» ble utført i måned 7 og sammenlignet cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT mellom personer som fikk Gardasil 9 og personer som fikk Gardasil. Immunresponser, målt ved GMT, for Gardasil 9 var «non-inferior» i forhold til immunresponsene for Gardasil (tabell 3). I kliniske studier ble 98,2 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetypene i måned 7 i alle grupper som ble testet.

Tabell 3: Sammenligning av immunresponser (basert på cLIA) mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksinen for HPV-typer 6, 11, 16 og 18 i PPI*-populasjonen med jenter i alderen 9 til 15 år og kvinner og menn i alderen 16 til 26 år.

| POPULASJON | Gardasil 9 | | qHPV-vaksine | | Gardasil 9/ qHPV-vaksine | |
|----------------------|----------------|--|----------------|--|-----------------------------|---------------------------|
| | N (n) | GMT (95 % KI) mMU [§] /ml | N (n) | GMT (95 % KI) mMU [§] /ml | GMT Ratio | (95 % KI) [#] |
| Anti-HPV 6 | | | | | | |
| Jenter 9 til 15 år | 300 (273) | 1679,4 (1518,9, 1856,9) | 300 (261) | 1565,9 (1412,2, 1736,3) | 1,07 | (0,93, 1,23) |
| Kvinner 16 til 26 år | 6792 (3993) | 893,1 (871,7, 915,1) | 6795 (3975) | 875,2 (854,2, 896,8) | 1,02 | (0,99, 1,06) [¶] |
| Menn 16 til 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 | | | | | | |
| Jenter 9 til 15 år | 300 (273) | 1315,6 (1183,8, 1462,0) | 300 (261) | 1417,3 (1274,2, 1576,5) | 0,93 | (0,80, 1,08) |
| Kvinner 16 til 26 år | 6792 (3995) | 666,3 (649,6, 683,4) | 6795 (3982) | 830,0 (809,2, 851,4) | 0,80 | (0,77, 0,83) [¶] |
| Menn 16 til 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 | | | | | | |
| Jenter 9 til 15 år | 300 (276) | 6739,5 (6134,5, 7404,1) | 300 (270) | 6887,4 (6220,8, 7625,5) | 0,97 | (0,85, 1,11) [¶] |
| Kvinner 16 til 26 år | 6792 (4032) | 3131,1 (3057,1, 3206,9) | 6795 (4062) | 3156,6 (3082,3, 3232,7) | 0,99 | (0,96, 1,03) [¶] |
| Menn 16 til 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 | | | | | | |
| Jenter 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) [¶] |
| Kvinner 16 til 26 år | 6792 (4539) | 804,6 (782,7, 827,1) | 6795 (4541) | 678,7 (660,2, 697,7) | 1,19 | (1,14, 1,23) [¶] |
| Menn 16 til 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-populasjonen besto av personer som fikk alle 3 vaksinasjonene innen predefinerte antall dager, som ikke hadde store protokollavvik, møtte predefinerte kriterier for intervaller mellom besøkene i måned 6 og måned 7, og var seronegative mot de(n) relevante HPV-typen(e) (type 6, 11, 16 og 18) før dose 1, og 16 til 26 år gamle kvinner var også PCR-negative mot de(n) relevante HPV-typen(e) før dose 1 inntil 1 måned etter dose 3 (måned 7).

[§]mMU = milli-Merck enheter.

[¶]p-verdi < 0,001.

[#]For å vise non-inferiority krevdes det at nedre del av 95 % KI av GMT ratio skulle være større enn 0,67.

KI = Konfidensintervall

GMT = Geometriske middelveidititre.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

N = Antall personer som ble randomisert til respektive vaksinasjonsgrupper som fikk minst én injeksjon.

n = Antall personer som inngikk i analysen.

Studier som understøtter effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58

Effekten av Gardasil 9 hos kvinner i alderen 16 til 26 år ble vurdert i én aktiv komparatorkontrollert, dobbeltblindet, randomisert klinisk studie (Protokoll 001) som inkluderte totalt 14204 kvinner (Gardasil 9 = 7099, qHPV-vaksine = 7105). Personene ble fulgt opp i 67 måneder etter dose 3 med en median varighet på 43 måneder etter dose 3.

Gardasil 9 var effektiv i å forebygge HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relatert vedvarende infeksjon og sykdom (tabell 4). Gardasil 9 reduserte også insidensen av HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relaterte Pap-test-unormaliteter, cervikale og eksterne genitale prosedyrer (dvs. biopsier) og cervikale behandlingsprosedyrer (tabell 4).

Tabell 4: Analyse av effekten av Gardasil 9 mot HPV-typer 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE[‡]-populasjonen av kvinner i alderen 16 til 26 år

| Sykdomsendepunkt | Gardasil 9 N = 7099 | | qHPV-vaksine N = 7105 | | % effekt** (95 % KI) |
|---|------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|
| | n | Antall tilfeller* | n | Antall tilfeller* | |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert CIN 2/3, AIS, livmorhalskreft, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvakreft og vaginalkreft ^a | 6016 | 1 | 6017 | 38 | 97,4 (85,0, 99,9) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52- 58-relatert CIN 2/3 eller AIS ^a | 5949 | 1 | 5943 | 35 | 97,1 (83,5, 99,9) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert CIN2 | 5949 | 1 | 5943 | 32 | 96,9 (81,5, 99,8) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert CIN3 | 5949 | 0 | 5943 | 7 | 100 (39,4, 100) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert VIN 2/3, VaIN 2/3 | 6009 | 0 | 6012 | 3 | 100,0 (-71,5, 100,0) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52- eller 58-relatert vedvarende infeksjon ≥ 6 måneder [§] | 5941 | 41 | 5955 | 946 | 96,0 (94,6, 97,1) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52- eller 58-relatert vedvarende infeksjon ≥ 12 måneder [¶] | 5941 | 23 | 5955 | 657 | 96,7 (95,1, 97,9) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert ASC-US HR-HPV positiv eller forverret Pap [#] unormalitet | 5883 | 37 | 5882 | 506 | 92,9 (90,2, 95,1) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relaterte cervikale behandlingsprosedyrer [†] | 6013 | 4 | 6014 | 41 | 90,2 (75,0, 96,8) |

[‡]PPE-populasjonen besto av personer som fikk alle 3 vaksinasjonene innen 1 år etter inklusjon, som ikke hadde store protokollavvik og var naive (PCR-negative og seronegative) mot de(n) relevante HPV-typen(e) (type 31, 33, 45, 52 og 58) før dose 1, og som forble PCR-negative mot de(n) relevante HPV-typen(e) inntil 1 måned etter dose 3 (måned 7).

N = Antall personer som ble randomisert til respektive vaksinasjonsgrupper som fikk minst én injeksjon.

n = Antall personer som inngikk i analysen.

[§]Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra to eller flere påfølgende besøk med 6 måneders (±1 måneds besøksvindu) mellomrom.

[¶]Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra tre eller flere påfølgende besøk med 6 måneders (±1 måneds besøksvindu) mellomrom.

[#]Papanicolaou-test.

KI = Konfidensintervall.

ASC-US = Atypiske skvamøse celler av ubestemt betydning.

HR = Høy risiko.

* Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

** Personene ble fulgt opp i opptil 67 måneder etter dose 3 (median 43 måneder etter dose 3).

^aIngen tilfeller av cervikal cancer, VIN2/3, vulva- eller vaginalcancer ble diagnostisert i PPE-populasjonen.

[†] LEEP («Loop Electrosurgical-Excision Procedure») eller konisering.

Ytterligere effektvurdering av Gardasil 9 mot HPV-typene i vaksinen

Siden effekten av Gardasil 9 ikke kunne vurderes mot placebo, ble følgende eksplorative analyser utført.

Effektvurdering av Gardasil 9 mot høygradige cervikale sykdommer forårsaket av HPV-typene i vaksinen

Effekten av Gardasil 9 mot CIN 2 eller verre, relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 94,4 % (95 % KI 78,8, 99,0) med 2/5952 vs. 36/5947 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot CIN 3, relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 100 % (95 % KI 46,3, 100,0) med 0/5952 vs. 8/5947 tilfeller.

Påvirkningen av Gardasil 9 mot cervikal biopsi og behandling, relatert til HPV-typene i vaksinen

Effekten av Gardasil 9 mot cervikal biopsi, relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 95,9 % (95 % KI 92,7; 97,9) med 11/6016 vs. 262/6018 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot cervikal behandling, (inkludert LEEP [«Loop Electrosurgical-Excision Procedure»] eller konisering), relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 90,7 % (95 % KI 76,3; 97,0) med 4/6016 vs. 43/6018 tilfeller.

Langtids effektivitetsstudier

En undergruppe av personer blir fulgt opp 10 til 14 år etter vaksinasjon med Gardasil 9 med tanke på sikkerhet, immunogenitet og effektiviteten av beskyttelse mot kliniske sykdommer relatert til HPV-typene i vaksinen.

I de langvarige kliniske forlengelsesstudiene Protokoll 001 og 002, ble effektivitet observert hos PPE-populasjonen. PPE-populasjonen besto av deltagere:

- som fikk alle 3 vaksinasjonene innen 1 år etter inklusjon, uten store avvik fra studieprotokollen,
- som var seronegative for den relevante HPV-vaksinetyper(e) før dose 1 og blant kvinner i alderen 16 til 26 år, PCR-negative for den relevante HPV-vaksinetyper(e) før dose 1 til og med én måned etter dose 3 (måned 7).

I registerstudien Protokoll 001, ble det ikke observert noen tilfeller av høygradig CIN relatert til HPV-typene i vaksinen i løpet av 7,6 år etter dose 3 (median oppfølging på 4,4 år) hos kvinner (n = 1782) i alderen 16 til 26 år ved tidspunkt for vaksinasjon med Gardasil 9.

I forlengelsesstudien Protokoll 002, ble det ikke observert noen tilfeller av høygradig intraepitelial neoplasi eller kjønnsvorter i løpet av 6,4 år etter dose 3 (median oppfølging på 5,9 år) hos jenter (n = 753) eller gutter (n = 227) i alderen 9 til 15 år ved tidspunkt for vaksinasjon med Gardasil 9.

Immunogenitet

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

Typespesifikke immunologiske analyser med typespesifikke standarder ble brukt til å evaluere immunogenitet til hver HPV-type i vaksinen. Disse analysene målte antistoffer mot nøytraliserende epitoper for hver HPV-type. Skalaene for disse analysene er unike for hver HPV-type, derfor er sammenligninger mellom typer og med andre analyser ikke egnet.

Immunrespons av Gardasil 9 ved måned 7

Immunogenitet ble målet ved (1) prosentandelen av personer som var seropositive for antistoffer mot den relevante HPV-typen i vaksinen og (2) geometrisk gjennomsnittstiter (GMT).

Gardasil 9 induserte 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 protokoll 001, 002, 005, 007 og GDS01C/Protokoll 009 (tabell 5). I kliniske studier ble 99,6 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetyper i måned 7 i alle grupper som ble testet. GMT var høyere hos jenter og gutter enn hos kvinner i alderen 16 til 26 år, og høyere hos gutter enn hos jenter og kvinner.

Tabell 5: Oversikt over anti-HPV cLIA geometriske gjennomsnittstitre i PPI*-populasjonen ved måned 7

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

*PPI-populasjonen besto av personer som fikk alle 3 vaksinasjonene innen predefinerte antall dager, som ikke hadde store protokollavvik, møtte predefinerte kriterier for intervallet mellom besøkene i måned 6 og måned 7, og var seronegative mot de(n) relevante HPV-typen(e) (type 6, 11, 16 og 18) før dose 1, og blant kvinner i alderen 16 til 26 år var også PCR-negative mot de(n) relevante HPV-typen(e) før dose 1 inntil 1 måned etter dose 3 (måned 7).

[§]mMU = milli-Merck enheter.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

KI = Konfidensintervall.

GMT = Geometriske gjennomsnittstitre.

N = Antall personer som ble randomisert til respektive vaksinasjonsgrupper som fikk minst én injeksjon.

n = Antall personer som inngikk i analysen.

Anti-HPV respons ved måned 7 hos jenter/gutter i alderen 9 til 15 år var sammenlignbare med anti-HPV-respons hos kvinner i alderen 16 til 26 år i den kombinerte databasen for immunogenitetsstudier av Gardasil 9.

Basert på denne sammenligningen av immunogenitet kan man anta at Gardasil 9 også har effekt hos jenter og gutter i alderen 9 til 15 år.

I protokoll 003 var GMT for anti-HPV-antistoff ved måned 7 hos gutter og menn (HM) i alderen 16 til 26 år sammenlignbare med GMT for anti-HPV antistoff hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år for HPV-typene i vaksinen. Det ble også observert høy immunogenitet hos MSM i alderen 16 til 26 år, selv om den var lavere enn hos HM var den tilsvarende til qHPV-vaksine. I Protokoll 020/GDS07C var GMT for anti-HPV antistoff ved måned 7 hos gutter og menn (HM) i alderen 16 til 26 år sammenlignbare med GMT for anti-HPV antistoff hos gutter og menn (HM) i alderen 16 til 26 år som fikk qHPV-vaksine for HPV 6, 11, 16 og 18. Disse resultatene støtter effekten av Gardasil 9 i den mannlige befolkningen.

Ingen studier er utført hos kvinner over 26 år. Hos kvinner i alderen 27 til 45 år forventes det at Gardasil 9 har effekt på de 4 originaltypene, basert på (1) høy effekt av qHPV-vaksinen hos kvinner i alderen 16 til 45 år og (2) sammenlignbar immunogenitet mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksinen hos jenter og kvinner i alderen 9 til 26 år.

Varighet av immunrespons av Gardasil 9

Varigheten av antistoffresponsen etter en fullført vaksinasjonsplan med Gardasil 9 blir studert i en undergruppe av personer som vil bli fulgt opp i minst 10 år etter vaksinasjon med tanke på sikkerhet, immunogenitet og effekt.

Hos gutter og jenter i alderen 9 til 15 år (Protokoll 002) er varigheten av antistoffresponsen vist i minst 5 år. Avhengig av HPV-type var 90 til 99 % av personene seropositive.

Hos kvinner i alderen 16 til 26 år (Protokoll 001) er varigheten av antistoffresponsen vist i minst 5 år. Avhengig av HPV-type var 78 til 100 % av personene seropositive. Effekten ble opprettholdt hos alle personene, uansett status for seropositivitet for enhver HPV-type i vaksinen til studien ble avsluttet (opptil 67 måneder etter dose 3; median oppfølging på 43 måneders varighet etter dose 3).

GMT-er for HPV-6, -11, -16 og -18 kunne sammenlignes tallmessig i testpersoner som fikk qHPV-vaksine eller Gardasil 9 i minst 3,5 år.

Tegn på anamnestic respons (immunologisk hukommelse)

Tegn på anamnestic respons ble observert hos vaksinerte kvinner som var seropositive for relevante HPV-typer før vaksinasjon. Kvinner (n = 150) i PPI-populasjonen, som fikk 3 doser Gardasil 9 i Protokoll 001 og en tilleggsdose 5 år etter at vaksineringen ble startet i en forlengelsesstudie, viste i tillegg en rask og sterk anamnestic respons som oversteg anti-HPV GMT som ble observert 1 måned etter dose 3.

Administrering av Gardasil 9 til personer som tidligere er vaksinert med qHPV-vaksine

Protokoll 006 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos 921 jenter og kvinner (i alderen 12 til 26 år) som tidligere var vaksinert med qHPV-vaksine. For personer som fikk Gardasil 9 etter å ha fått 3 doser av qHPV-vaksinen var det et opphold på minst 12 måneder mellom fullføringen av vaksinasjonen med qHPV-vaksinen og oppstart av et 3-doseregime med Gardasil 9 (tidsintervallet var i området fra ca. 12 til 36 måneder).

Seropositivitet for HPV-typene i vaksinen hos populasjonen som var inkludert i protokollen var fra 98,3 til 100 % ved måned 7 hos personer som fikk Gardasil 9. GMT for HPV-typene 6, 11, 16, 18 var høyere enn i populasjonen som tidligere ikke hadde fått qHPV-vaksinen i andre studier mens GMT for HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 var lavere. Den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent.

Immunrespons av Gardasil 9 med en 2-doseplan hos personer i alderen 9 til og med 14 år

Protokoll 010 målte HPV-antistoffrespons for de 9 HPV-typene etter vaksinasjon med Gardasil 9 i følgende grupper: jenter og gutter i alderen 9 til 14 år som fikk 2 doser ved intervaller på 6 eller 12 måneder (+/- 1 måned); jenter i alderen 9 til 14 år som fikk 3 doser (ved 0, 2, 6 måneder) og kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk 3 doser (ved 0, 2, 6 måneder).

Én måned etter siste dose i angitt doseringsregime, hadde mellom 97,9 % og 100 % av personene på tvers av alle gruppene blitt seropositive for antistoffer mot de 9 HPV-typene i vaksinen. GMT var høyere hos jenter og gutter som fikk 2 doser Gardasil 9 (enten ved 0, 6 måneder eller ved 0, 12 måneder) enn hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk 3 doser Gardasil 9 (ved 0, 2, 6 måneder) for hver av de 9 HPV-typene i vaksinen. Effekten av en 2-doseplan med Gardasil 9 hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år er utledet basert på immunogenitetsfunnene i denne studien («bridging»).

I samme studie, hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år, var GMT én måned etter den siste vaksinedosen numerisk lavere for enkelte vaksintyper etter en 2-doseplan enn etter en 3-doseplan (dvs. HPV-typer 18, 31, 45 og 52 etter 0, 6 måneder og HPV-type 45 etter 0, 12 måneder). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Hos jenter og gutter som fikk 2 doser ved 6- eller 12 måneders intervaller (+/- 1 måned), ble vedvarende antistoffrespons demonstrert ved måned 36. Avhengig av HPV-type var 81 % til 99 % av jentene og guttene som fikk 2 doser med 6 måneders intervall og 88 % til 100 % av jentene og guttene som fikk 2 doser med 12 måneders intervall, seropositive. Ved måned 36 var GMT hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år som fikk 2 doser med 6 måneders intervall (+/-1 måned), ikke dårligere (non-inferior) enn GMT hos kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk 3 doser av Gardasil 9.

I en klinisk studie har vedvarende antistoffrespons blitt demonstrert i minst 5 år hos jenter i alderen 9 til 13 år som fikk 2 doser qHPV-vaksine.

Varigheten av beskyttelse av en 2-doseplan med Gardasil 9 er ikke fastslått.

Graviditet

Spesifikke studier av Gardasil 9 hos gravide kvinner er ikke utført. qHPV-vaksinen ble brukt som en aktiv kontroll i det kliniske utviklingsprogrammet for Gardasil 9.

I løpet av den kliniske utviklingen av Gardasil 9 rapporterte 2586 kvinner (1347 i gruppen med Gardasil 9 vs. 1239 i gruppen med qHPV-vaksine) om minst én graviditet. Typene av misdannelser eller andelen av graviditeter med uønsket resultat hos personer som fikk Gardasil 9 eller qHPV-vaksinen var sammenlignbare og på nivå med resten av befolkningen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En gjentatt toksisitetsstudie hos rotter som omfattet vurdering av toksisitet av en enkeltdose og lokal toleranse viste ingen spesiell risiko for mennesker.

Gardasil 9 gitt til hunnrotter hadde ingen effekter på parring, fertilitet eller embryonal/føtal utvikling.

Gardasil 9 gitt til hunnrotter hadde ingen effekter på utvikling, atferd, reproduksjonsevne eller fertilitet hos avkom. Antistoff mot alle 9 HPV-typer ble overført til avkommet under drektighet og laktasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
L-histidin
Polysorbat 80
Natriumborat
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

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

Gardasil 9 bør administreres hurtigst mulig etter at den er tatt ut av kjøleskapet.

Stabilitetsdata tyder på at komponentene i vaksinen er stabile i 72 timer ved oppbevaring i temperaturer fra 8 °C til 25 °C eller fra 0 °C til 2 °C. Når denne tidsperioden er over bør Gardasil 9 brukes eller kastes. Disse opplysningene er ment som en veiledning for helsepersonell kun i tilfelle av midlertidig temperaturendring.

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil 9 bør administreres hurtigst mulig etter at den er tatt ut av kjøleskapet.

Stabilitetsdata tyder på at komponentene i vaksinen er stabile i 72 timer ved oppbevaring i temperaturer fra 8 °C til 25 °C eller fra 0 °C til 2 °C. Når denne tidsperioden er over bør Gardasil 9 brukes eller kastes. Disse opplysningene er ment som en veiledning for helsepersonell kun i tilfelle av midlertidig temperaturendring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

0,5 ml suspensjon i et hetteglass (glass) med propp (halobutyl) og et plastlokk som kan vippes av (med forseglingsbånd i aluminium) i pakningsstørrelse på 1.

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (silikonisert FluroTec-laminert brombutylelastomer) og avtakbar hette (syntetisk isopren-brombutylblanding) med to kanyler i pakningsstørrelse på 1 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

- Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Ristes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Trekk opp dosen på 0,5 ml vaksine fra engangshetteglasset ved bruk av en steril kanyle og sprøyte.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen skal benyttes.

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

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

- Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Den ferdigfylte sprøyten ristes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Pakningen inneholder 2 kanyler av ulik lengde, velg egnet kanyle ut fra pasientens størrelse og vekt for å sikre en intramuskulær (i.m.) injeksjon.
- Fest kanylen ved å vri den med klokken til kanylen er godt festet til sprøyten. Gi hele dosen etter standardprotokoll.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen skal benyttes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD VACCINS

162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1007/001

EU/1/15/1007/002

EU/1/15/1007/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juni 2015

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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 til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon
9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (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

adsorbent på amorft aluminiumhydroksyfosfatsulfat (0,5 mg Al).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon
1 hetteglass (0,5 ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1007/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Gardasil 9
Injeksjonsvæske
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

MSD VACCINS

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

Gardasil 9, injeksjonsvæske, suspensjon – ferdigfylt sprøyte med to nåler, pakning med 1, 10

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9, injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (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 |

adsorbent på amorf aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,5 mg Al).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) med 2 kanyler

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) med 2 kanyler hver

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intramuskulær bruk.

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i den ytteremballasje nfor å beskytte mot lys.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Gardasil 9
Injeksjonsvæske
i.m.
9-valent vaksine mot humant papillomavirus

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

MSD VACCINS

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon

9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt vaksineres. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gardasil 9 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil 9
3. Hvordan Gardasil 9 gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gardasil 9
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gardasil 9 er og hva det brukes mot

Gardasil 9 er en vaksine for barn og ungdom fra 9 år og voksne. Den blir gitt for å beskytte mot sykdommer som forårsakes av humant papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Disse sykdommene inkluderer forstadier til kreft og kreft i kvinnelige kjønnsorganer (livmorhalsen og ytre kjønnsorganer (vulva og vagina)), forstadier til kreft og kreft i endetarm og kjønnsvorter hos menn og kvinner.

Gardasil 9 er studert hos menn og kvinner i alderen 9 til 26 år.

Gardasil 9 beskytter mot de HPV-typene som forårsaker de fleste tilfellene av disse sykdommene.

Gardasil 9 er ment for å forebygge disse sykdommene. Vaksinen brukes ikke til å behandle HPV-relaterte sykdommer. Gardasil 9 har ingen effekt hos personer som allerede har en vedvarende infeksjon eller sykdom forbundet med en av HPV-typene i vaksinen. Hos personer som allerede er smittet av en eller flere HPV-typer i vaksinen, kan imidlertid Gardasil 9 beskytte mot sykdommer som er forbundet med de andre HPV-typene i vaksinen.

Gardasil 9 kan ikke forårsake HPV-relaterte sykdommer.

Når en person vaksineres med Gardasil 9, stimuleres immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) til å produsere antistoffer mot de 9 HPV-typene som finnes i vaksinen og er med på å beskytte mot sykdommene som er forårsaket av disse virusene.

Hvis du eller barnet ditt får den første dosen med Gardasil 9, bør du fullføre hele vaksinasjonsforløpet med Gardasil 9.

Hvis du eller barnet ditt allerede har fått en HPV-vaksine, spør legen din om Gardasil 9 er det riktige for deg eller barnet ditt.

Gardasil 9 skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil 9

Gardasil 9 skal ikke gis dersom du eller barnet ditt

- er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i avsnitt 6).
- har utviklet en allergisk reaksjon etter å ha fått en dose med Gardasil eller Silgard (HPV-typene 6, 11, 16 og 18) eller Gardasil 9.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din eller sykepleier dersom du eller barnet ditt:

- har en blødningssykdom (en sykdom som gjør at du blør mer enn normalt), for eksempel hemofili,
- har et svekket immunsystem, for eksempel pga. en genetisk defekt, HIV-infeksjon eller legemidler som påvirker immunsystemet,
- har en sykdom med høy feber. Lett feber eller øvre luftveisinfeksjon (f.eks. å ha en forkjølelse) er imidlertid i seg selv ingen grunn til å utsette vaksinasjonen.

Besvimelse, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe (hovedsakelig hos ungdom) etter nålestikk. Du bør derfor fortelle legen eller sykepleieren hvis det oppsto en besvimelse i forbindelse med en tidligere injeksjon.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Gardasil 9 beskytter alle som får vaksinen.

Gardasil 9 beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Derfor bør man fortsatt ta hensiktsmessige forholdsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

Andre viktige opplysninger du eller barnet ditt bør vite om Gardasil 9

Varigheten av beskyttelseeffekt er ennå ikke kjent. Langtids oppfølgingsstudier pågår for å bestemme om det er behov for en ekstra dose («booster»).

Andre legemidler og Gardasil 9

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

Gardasil 9 kan gis sammen med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (stivkrampe) (T) med enten pertussis (kikhoste) [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV-vaksiner) på et annet injeksjonssted (et annet sted på kroppen, for eksempel den andre armen eller benet) i løpet av samme besøk.

Det er ikke sikkert at Gardasil 9 har optimal effekt dersom den brukes samtidig med legemidler som undertrykker immunsystemet.

Hormonelle prevensjonsmidler (for eksempel p-piller) reduserer ikke beskyttelsen som oppnås med Gardasil 9.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Gardasil 9 kan gis til kvinner som ammer eller har planer om å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Gardasil 9 kan ha en lett og forbigående effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Gardasil 9 inneholder natriumklorid.

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet «natriumfritt».

3. Hvordan Gardasil 9 gis

Gardasil 9 gis som en injeksjon av legen. Gardasil 9 er beregnet til ungdom og voksne i alderen 9 år og oppover.

Hvis du er i alderen 9 til og med 14 år på tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 kan gis i henhold til en 2-doseplan:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: gis mellom 5 og 13 måneder etter første injeksjon

Hvis den andre vaksinedosen gis tidligere enn 5 måneder etter første dose, bør alltid en tredje dose gis.

Gardasil 9 kan gis i henhold til en 3-doseplan:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn én måned etter første dose)
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn 3 måneder etter den andre dosen)

Alle tre doser bør gis i løpet av 1 år. Snakk med legen din for mer informasjon.

Hvis du er i alderen 15 år og eldre på tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 bør gis i henhold til en 3-doseplan:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn én måned etter første dose)
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn 3 måneder etter den andre dosen)

Alle tre doser bør gis i løpet av 1 år. Snakk med legen din for mer informasjon.

Det anbefales at personer som får en første dose med Gardasil 9 gjennomfører vaksinasjonsforløpet med Gardasil 9.

Gardasil 9 vil gis som en injeksjon gjennom huden og inn i muskelen (fortrinnsvis muskelen i overarmen eller låret).

Dersom du har glemt en dose med Gardasil 9

Dersom du går glipp av en avtalt injeksjon, vil legen din bestemme når den manglende dosen skal gis. Det er viktig at du følger legens eller sykepleierens anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du rådføre deg med legen din. Hvis Gardasil 9 blir gitt som første dose, bør gjennomføringen av vaksinasjonsforløpet være med Gardasil 9 og ikke en annen HPV-vaksine.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Gardasil 9:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet (smerter, hevelse og rødhet) og hodepine.

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet (blåmerker og kløe), feber, tretthet, svimmelhet og kvalme.

Når Gardasil 9 ble gitt med en kombinert boostervaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] ved samme besøk oppsto det mer hevelse på injeksjonsstedet.

Følgende bivirkninger er rapportert med GARDASIL eller SILGARD, og kan også sees etter å ha fått GARDASIL 9:

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

Allergiske reaksjoner er rapportert. Noen av disse reaksjonene har vært alvorlige. Symptomene kan omfatte pustevansker, pipende pust, elveblest og/eller utslett.

Som for andre vaksiner, inkluderer bivirkninger rapportert under generell bruk: oppsvulmede kjertler (nakken, armhulene eller lysken), muskelsvakhet, unormale følelsesførmelser, prikking i armene, beina og overkroppen eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akutt disseminert encefalomyelitt), oppkast, leddmerter, muskelverk, unormal tretthet eller svakhet, frysninger, generell uvelhet, økt tendens til blødninger eller blåmerker og hudinfeksjon på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Gardasil 9

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gardasil 9

Virkestoffer er: høyt rensset ikke-infeksiøst protein fra hver av de humane papillomavirus-typene (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

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

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

¹ Humant papillomavirus = HPV.

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

³adsorbent på amorft aluminium hydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,5 milligram Al).

Amorft aluminium hydroksyfosfatsulfat er inkludert i vaksinen som et hjelpestoff (adjuvans). Slik hjelpestoffer inkluderes for å forbedre immunresponsen på vaksinen.

Andre innholdstoffer er: natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Gardasil 9 ser ut og innholdet i pakningen

1 dose med Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 0,5 ml.

Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.

Gardasil 9 fås i pakninger på 1.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

- Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Ristes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller misfarging.
- Trekk opp dosen på 0,5 ml vaksine fra hetteglasset ved bruk av en steril kanyle og sprøyte.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er på overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen skal benyttes.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte 9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt vaksineres. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gardasil 9 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil 9
3. Hvordan Gardasil 9 gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gardasil 9
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gardasil 9 er og hva det brukes mot

Gardasil 9 er en vaksine for barn og ungdom fra 9 år og voksne. Den blir gitt for å beskytte mot sykdommer som forårsakes av humant papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Disse sykdommene inkluderer forstadier til kreft og kreft i kvinnelige kjønnsorganer (livmorhalsen og ytre kjønnsorganer (vulva og vagina)), forstadier til kreft og kreft i endetarm, kjønnsvorter hos menn og kvinner.

Gardasil 9 er studert hos menn og kvinner i alderen 9 til 26 år.

Gardasil 9 beskytter mot de HPV-typene som forårsaker de fleste tilfellene av disse sykdommene.

Gardasil 9 er ment for å forebygge disse sykdommene. Vaksinen brukes ikke til å behandle HPV-relaterte sykdommer. Gardasil 9 har ingen effekt hos personer som allerede har en vedvarende infeksjon eller sykdom forbundet med en av HPV-typene i vaksinen. Hos personer som allerede er smittet av en eller flere HPV-vtyper i vaksinen, kan imidlertid Gardasil 9 beskytte mot sykdommer som er forbundet med de andre HPV-typene i vaksinen.

Gardasil 9 kan ikke forårsake HPV-relaterte sykdommer.

Når en person vaksineres med Gardasil 9, stimuleres immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) til å produsere antistoffer mot de 9 HPV-typene som finnes i vaksinen og er med på å beskytte mot sykdommene som er forårsaket av disse virusene.

Hvis du eller barnet ditt får den første dosen med Gardasil 9, bør du fullføre hele vaksinasjonsforløpet med Gardasil 9.

Hvis du eller barnet ditt allerede har fått en HPV-vaksine, spør legen din om Gardasil 9 er det riktige for deg eller barnet ditt.

Gardasil 9 skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Gardasil 9

Gardasil 9 skal ikke gis dersom du eller barnet ditt

- er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i avsnitt 6).
- har utviklet en allergisk reaksjon etter å ha fått en dose med Gardasil eller Silgard (HPV-typene 6, 11, 16 og 18) eller Gardasil 9.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din eller sykepleier dersom du eller barnet ditt:

- har en blødningssykdom (en sykdom som gjør at du blør mer enn normalt), for eksempel hemofili,
- har et svekket immunsystem, for eksempel pga. en genetisk defekt, HIV-infeksjon eller legemidler som påvirker immunsystemet,
- har en sykdom med høy feber. Lett feber eller øvre luftveisinfeksjon (f.eks. å ha en forkjølelse) er imidlertid i seg selv ingen grunn til å utsette vaksinasjonen.

Besvimelse, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe (hovedsakelig hos ungdom) etter nålestikk. Du bør derfor fortelle legen eller sykepleieren hvis det oppsto en besvimelse i forbindelse med en tidligere injeksjon.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Gardasil 9 beskytter alle som får vaksinen.

Gardasil 9 beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Derfor bør man fortsatt ta hensiktsmessige forholdsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

Andre viktige opplysninger du eller barnet ditt bør vite om Gardasil 9

Varighet av beskyttelseeffekt er ennå ikke kjent. Langtids oppfølgingsstudier pågår for å bestemme om det er behov for en ekstra dose («booster»).

Andre legemidler og Gardasil 9

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

Gardasil 9 kan gis sammen med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (stivkrampe) (T) med enten pertussis (kikhoste) [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dTap, dT-IPV-, dTap-IPV-vaksiner) på et annet injeksjonssted (et annet sted på kroppen, for eksempel den andre armen eller benet) i løpet av samme besøk.

Det er ikke sikkert at Gardasil 9 har optimal effekt dersom den brukes samtidig med legemidler som undertrykker immunsystemet.

Hormonelle prevensjonsmidler (for eksempel p-piller) reduserer ikke beskyttelsen som oppnås med Gardasil 9.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Gardasil 9 kan gis til kvinner som ammer eller har planer om å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Gardasil 9 kan ha en lett og forbigående effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se avsnitt 4«Mulige bivirkninger»).

Gardasil 9 inneholder natriumklorid.

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet «natriumfri».

3. Hvordan Gardasil 9 gis

Gardasil 9 gis som en injeksjon av legen din. Gardasil 9 er beregnet til ungdom og voksne i alderen 9 år og oppover.

Hvis du er i alderen 9 til og med 14 år på tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 kan gis i henhold til en 2-doseplan:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: gis mellom 5 og 13 måneder etter første injeksjon

Hvis den andre vaksinedosen gis tidligere enn 5 måneder etter første dose, bør alltid en tredje dose gis.

Gardasil 9 kan gis i henhold til en 3-doseplan:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn én måned etter første dose)
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn 3 måneder etter den andre dosen)

Alle tre doser bør gis i løpet av 1 år. Snakk med legen din for mer informasjon.

Hvis du er i alderen 15 år og eldre på tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 bør gis i henhold til en 3-doseplan:

- Første injeksjon: på valgt dato
- Andre injeksjon: 2 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn én måned etter første dose)
- Tredje injeksjon: 6 måneder etter første injeksjon (ikke tidligere enn 3 måneder etter den andre dosen)

Alle tre doser bør gis i løpet av 1 år. Snakk med legen din for mer informasjon.

Det anbefales at personer som får en første dose med Gardasil 9 gjennomfører vaksinasjonsforløpet med Gardasil 9.

Gardasil 9 vil gis som en injeksjon gjennom huden og inn i muskelen (fortrinnsvis muskelen i overarmen eller låret).

Dersom du har glemt en dose med Gardasil 9

Dersom du går glipp av en avtalt injeksjon, vil legen din bestemme når den manglende dosen skal gis. Det er viktig at du følger legens eller sykepleierens anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du rådføre deg med legen din. Hvis Gardasil 9 blir gitt som første dose, bør gjennomføringen av vaksinasjonsforløpet være med Gardasil 9 og ikke en annen HPV-vaksine.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Gardasil 9:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet (smerter, hevelse og rødhet) og hodepine.

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet (blåmerker og kløe), feber, tretthet, svimmelhet og kvalme.

Når Gardasil 9 ble gitt med en kombinert boostervaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] ved samme besøk, oppsto det mer hevelse på injeksjonsstedet.

Følgende bivirkninger er rapportert med GARDASIL eller SILGARD, og kan også sees etter å ha fått GARDASIL 9:

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

Allergiske reaksjoner er rapportert. Noen av disse reaksjonene har vært alvorlige. Symptomene kan omfatte pustevansker, pipende pust, elveblest og/eller utslett.

Som for med andre vaksiner, inkluderer bivirkninger rapportert under generell bruk: oppsvulmede kjertler (nakken, armhulene eller lysken), muskelsvakhet, unormale følelsesfønmelser, prikking i armene, beina og overkroppen eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akutt disseminert encefalomyelitt), oppkast, leddsmerter, muskelverk, unormal tretthet eller svakhet, frysninger, generell uvelhet, økt tendens til blødninger eller blåmerker og hudinfeksjon på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Gardasil 9

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar sprøyten i den ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gardasil 9

Virkestoffer er: høyt rensset ikke-infeksiøst protein fra hver av de humane papillomavirus-typene (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

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

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

¹ Humant papillomavirus = HPV.

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

³ adsorbent på amorft aluminium hydroksyfosfatadjuvans (0,5 milligram Al).

Amorft aluminium hydroksyfosfat er inkludert i vaksinen som et hjelpestoff (adjuvans). Slik hjelpestoffer inkluderes for å forbedre immunresponsen på vaksinen.

Andre innholdsstoffer er: natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Gardasil 9 ser ut og innholdet i pakningen

1 dose med Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 0,5 ml.

Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.

Gardasil 9 fås i pakninger på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

- Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Den ferdigfylte sprøyten ristes godt før bruk for å danne en suspensjon. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Pakningen inneholder 2 kanyler av ulik lengde, velg egnet kanyle ut fra pasientens størrelse og vekt for å sikre en intramuskulær (i.m.) injeksjon.
- Fest kanylen ved å vri den med klokken til kanylen er godt festet til sprøyten. Gi hele dosen etter standard protokoll.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen skal benyttes.

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