

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Det här läkemedlet är föremål för ytterligare granskning. Detta kommer att ge snabb tillgång till ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension.

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

9-valent vaccin mot humant papillomvirus (rekombinant, adsorberat)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller cirka:

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

¹ Humant papillomvirus = HPV.

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

³ Adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat-adjuvans (0,5 milligram Al).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Klar vätska med en vit fällning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gardasil 9 är indicerat för aktiv immunisering av individer från 9 års ålder mot följande HPV-sjukdomar:

- premaligna lesioner och cancer som påverkar cervix, vulva, vagina och anus orsakad av HPV-typerna i vaccinet.
- genitala vårtor (*condyloma acuminata*) orsakade av specifika HPV-typer.

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för viktig information om data som stöder dessa indikationer.

Gardasil 9 bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Individer som är 9 till och med 14 år vid det första injektionstillfället

Gardasil 9 kan administreras enligt ett tvådosschema (0, 6-12 månader) (se avsnitt 5.1). Den andra dosen ska administreras mellan 5 och 13 månader efter den första dosen. Om en andra vaccindos ges tidigare än 5 månader efter den första dosen ska en tredje dos alltid ges.

Gardasil 9 kan administreras enligt ett tredosschema (0, 2, 6 månader). Den andra dosen ska ges minst en månad efter den första dosen och den tredje dosen ska ges minst 3 månader efter den andra dosen. Alla tre doser ska ges inom en ettårsperiod.

Individer som är 15 år och äldre vid det första injektionstillfället

Gardasil 9 ska ges enligt ett tredosschema (0, 2, 6 månader).

Den andra dosen ska ges minst en månad efter den första dosen och den tredje dosen ska ges minst 3 månader efter den andra dosen. Alla tre doser ska ges inom en ettårsperiod.

Användning av Gardasil 9 bör ske i enlighet med officiella rekommendationer.

Det rekommenderas att individer som får en första dos av Gardasil 9 fullföljer vaccinationsserien med Gardasil 9 (se avsnitt 4.4).

Behovet av en påfyllnadsdos är inte fastställt.

Studier med blandade regimer (utbytbarhet) av HPV-vacciner har inte utförts för Gardasil 9.

Personer som tidigare har vaccinerats i en serie om tre doser med tetravalent vaccin med HPV typ 6, 11, 16 och 18 (Gardasil eller Silgard), härefter benämnt qHPV-vaccin, kan få tre doser med Gardasil 9 (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population (barn under 9 år)

Säkerhet och effekt för Gardasil 9 hos barn under 9 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Kvinnor över 27 års ålder

Säkerhet och effekt för Gardasil 9 hos kvinnor som är 27 år och äldre har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Vaccinet ska administreras genom intramuskulär injektion. Vaccinet ges företrädesvis i överarmens deltoidmuskulatur eller i lårets anterolaterala del.

Gardasil 9 får inte injiceras intravaskulärt, subkutant eller intradermalt. Vaccinet får inte blandas i samma spruta med andra vacciner eller lösningar.

För anvisningar om hantering av vaccinet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Individer som visat överkänslighet vid tidigare administrering av Gardasil 9 eller Gardasil/Silgard bör inte få Gardasil 9.

4.4 Varningar och försiktighet

Beslutet att vaccinera en enskild individ ska ta hänsyn till risken för tidigare HPV-exponering och den möjliga nyttan av vaccination.

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

Synkope (svimning), ibland associerat med fall, kan uppträda efter, eller till och med före, all vaccination, särskilt hos ungdomar som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbnings, parestesi och tonisk-kloniska benrörelser vid återhämtning. Den vaccinerade patienten bör därför observeras under cirka 15 minuter efter vaccineringen. Det är viktigt att det finns rutiner för att undvika skador vid svimning.

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

Liksom med alla vacciner är det inte säkert att vaccination med Gardasil 9 ger avsedd skyddseffekt hos alla individer.

Vaccinet skyddar endast mot de sjukdomar som orsakas av de HPV-typer som vaccinet är riktat mot (se avsnitt 5.1). Lämpliga förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även i fortsättningen tillämpas.

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

Gardasil 9 förhindrar inte cellförändringar orsakade av en i vaccinet ingående HPV-typ hos personer som är infekterade med den HPV-typen vid tidpunkten för vaccination (se avsnitt 5.1).

Vaccination ersätter inte rutinmässig gynekologisk screening. Eftersom inget vaccin är 100 % effektivt och Gardasil 9 inte ger skydd mot alla HPV-typer, inte heller mot HPV-infektioner som redan pågår vid tidpunkten för vaccination, förblir rutinmässig gynekologisk screening mycket viktigt och bör följa lokala rekommendationer.

Det finns inga data om användning av Gardasil 9 hos individer med nedsatt immunförsvar. Säkerhet och immunogenicitet för qHPV-vaccin har utvärderats hos individer i åldrarna 7 till 12 år som man vet är infekterade med humant immunbristvirus (hiv) (se avsnitt 5.1).

Hos personer med nedsatt immunförsvar antingen beroende på användningen av potent immunsuppressiv terapi, en genetisk defekt, infektion med humant immunbristvirus (hiv) eller andra orsaker, kan adekvat svar efter vaccinering utebli.

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

Långtidsuppföljande studier pågår för närvarande för att avgöra varaktigheten av skyddet (se avsnitt 5.1).

Det finns inga säkerhets-, immunogenicitets- eller effektdata som stödjer utbytbarheten av Gardasil 9 med bivalenta eller tetravalenta HPV-vacciner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och immunogenicitet hos individer som har fått immunoglobulin eller blodbaserade produkter under de tre månaderna som föregick den första vaccinationen har inte studerats i kliniska prövningar.

Användning med andra vacciner

Gardasil 9 kan administreras samtidigt med en boosterdos innehållande en kombination av difteri (d) och stelkramp (T) med antingen kikhosta [acellulärt, komponent] (aP) och/eller polio- [inaktiverat] (IPV) (dTAP, dT-IPV, dTaP-IPV-vacciner) utan betydande interferens med antikroppssvaren på någon av komponenterna i något av vaccinen. Detta baseras på resultaten från en klinisk prövning i vilken ett kombinerat dTap-IPV-vaccin administrerades samtidigt som den första dosen Gardasil 9. (se avsnitt 4.8).

Användning tillsammans med hormonella preventivmedel

I kliniska prövningar använde 60,2 % av kvinnorna i åldrarna 16 till 26 år som fick Gardasil 9 hormonella preventivmedel under vaccinationsperioden under den kliniska prövningen. Användning av hormonella preventivmedel föreföll inte påverka immunsvaret vid vaccination med Gardasil 9.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data för gravida kvinnor (mer än 1 000 utfall av graviditeter) visar inte på några missbildningar eller någon feto-/neonatal toxicitet för Gardasil 9 (se avsnitt 5.1)

Djurförsök visar inte på någon reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Dessa data anses dock otillräckliga för att rekommendera användning av Gardasil 9 under graviditet. Vaccination ska därför uppskjutas tills graviditeten är avslutad (se avsnitt 5.1).

Amning

Gardasil 9 kan användas av ammande kvinnor.

Immunogeniciteten efter vaccination hos totalt 92 ammande kvinnor under vaccinationsperioden för den kliniska studien av Gardasil 9 var jämförbar med den hos kvinnor som inte ammade i studien. Biverkningsprofilen för ammande kvinnor var dessutom jämförbar med den hos kvinnorna i den totala säkerhetspopulationen. Inga vaccinrelaterade allvarliga biverkningar rapporterades hos nyfödda som amrades under vaccinationsperioden.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av Gardasil 9 på fertiliteten är tillgängliga. Djurförsök visar inga skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gardasil 9 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns under avsnitt 4.8 "Biverkningar" kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

A. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sju kliniska prövningar fick individerna Gardasil 9 på dagen för rekrytering samt cirka två och sex månader därefter. Säkerheten utvärderades genom övervakning med hjälp av vaccinationsrapportkort (VRC) under 14 dagar efter varje injektion med Gardasil 9. Totalt 15 776 individer (10 495 personer i åldrarna 16 till 26 år, 5 281 ungdomar i åldrarna 9 till 15 år vid rekryteringen) fick Gardasil 9. Få individer (0,1 %) avbröt studien på grund av biverkningar.

De vanligaste biverkningarna som iaktogs med Gardasil 9 var reaktioner vid injektionsstället (84,8 % av de vaccinerade personerna drabbades av detta inom 5 dagar efter vaccinationstillfället) och huvudvärk (13,2 % av de vaccinerade personerna inom 15 dagar efter vaccinationstillfället). Dessa biverkningar var oftast milda till måttliga i intensitet.

B. Sammanfattning av rapporterade biverkningar i tabellform

Kliniska prövningar

Biverkningar som anses ha åtminstone ett möjligt samband med vaccinationen har kategoriserats efter frekvens.

Förekomsten rapporteras som:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Tabell 1: Biverkningar efter administrering av Gardasil 9 som förekommer med en frekvens på minst 1,0 % vid kliniska prövningar

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Vid injektionsstället: smärta, svullnad, rodnad
	Vanliga	Feber, trötthet Vid injektionsstället: klåda, blåmärken

I en klinisk studie med totalt 1 053 friska ungdomar i åldrarna 11 till 15 år visades att administrering av den första dosen Gardasil 9 samtidigt med en boosterdos av kombinerat difteri-, stelkramps-, kikhoste- [acellulärt, komponent] och polio-[inaktiverat]vaccin oftare gav rapporter om reaktioner vid injektionsstället (svullnad, rodnad), huvudvärk och feber. De skillnader som observerades var $< 10\%$, och hos majoriteten av prövningspersonerna rapporterades biverkningarna vara milda till måttliga i intensitet (se avsnitt 4.5).

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar har rapporterats spontant under perioden efter godkännandet för försäljning av qHPV-vaccin och kan även förekomma efter godkännandet för försäljning av Gardasil 9. Biverkningarna av qHPV-vaccin är relevanta för Gardasil 9 eftersom vaccinerna innehåller fyra HPV L1-proteiner som är av samma HPV-typ.

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

Infektioner och infestationer: cellulit vid injektionsstället.

Symtom från blod- och lymfsystem: idiopatisk trombocytopen purpura, lymfadenopati.

Symtom från immunsystemet: överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, bronkospasm och nässelutslag.

Symtom från nervsystemet: akut disseminerad encefalomyelit, Guillain-Barrés syndrom, svimning ibland åtföljd av rörelser av tonisk-klonisk typ.

Symtom från magtarmkanalen: kräkningar.

Symtom från muskuloskeletal vävnad och bindväv: artralgi, myalgi.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället: asteni, frossa, sjukdomskänsla.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner mot humant papillomvirus, ATC-kod: J07BM03

Verkningsmekanism

Gardasil 9 är ett adjuvansinnehållande icke-infektiöst, rekombinant, 9-valent vaccin. Det är tillverkat av höggradigt renade viruslika partiklar (VLP) från det huvudsakliga L1-kapsidproteinet från samma fyra HPV-typer (6, 11, 16 och 18) som i qHPV-vaccinerna Gardasil och Silgard, samt från fem ytterligare HPV-typer (31, 33, 45, 52, 58). Samma amorfa aluminiumhydroxifosfatsulfat-adjuvans som för qHPV-vaccin används. VLP kan inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. Effekten av L1 VLP-vacciner tros vara medierad genom utvecklingen av ett humoralt immunsvär. Genotyperna i vaccinet, bestående av HPV-typerna 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, benämns nedan som vaccin-HPV-typer.

Baserat på epidemiologiska studier förväntas Gardasil 9 skydda mot de HPV-typer som orsakar cirka: 90 % av all cervixcancer, mer än 95 % av all adenokarcinom in situ (AIS), 75-85 % av all höggradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 85-90 % av all HPV-relaterad vulvacancer, 90-95 % av all HPV-relaterad höggradig intraepitelial neoplasi i vulva (VIN 2/3), 80-85 % av all HPV-relaterad vaginalcancer, 75-85 % av all HPV-relaterad höggradig vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3), 90-95 % av all HPV-relaterad analcancer, 85-90 % av all HPV-relaterad höggradig anal intraepitelial neoplasi (AIN2/3) samt 90 % av alla genitala vårtor.

Indikationen för Gardasil 9 är grundad på:

- en immunogenicitet för Gardasil 9 som vid jämförelse inte är sämre än den för qHPV-vaccinet för HPV typ 6, 11, 16 och 18 hos flickor i åldrarna 9 till 15 år, kvinnor och män i åldrarna 16 till 26 år; följaktligen kan man dra slutsatsen att effekten för Gardasil 9 mot kvarstående infektion och sjukdom relaterad till HPV typ 6, 11, 16 och 18 är jämförbar med den för qHPV-vaccinet.

- visad effekt mot kvarstående infektion och sjukdom relaterad till HPV typ 31, 33, 45, 52 och 58 hos flickor och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år.
- påvisande av immunogenicitet inte sämre än mot HPV-typerna i Gardasil 9 hos pojkar och flickor i åldrarna 9 till 15 år och hos män i åldrarna 16 till 26 år, jämfört med flickor och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år.

Kliniska studier för qHPV-vaccin

Effekt hos kvinnor och män i åldrarna 16 till 26 år

Effekten utvärderades i sex placebo-kontrollerade, dubbelblindade, randomiserade fas II- och fas III-studier som omfattade 28 413 individer (20 541 flickor och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år, 4 055 pojkar och män i åldrarna 16 till 26 år, 3 817 kvinnor i åldrarna 24 till 45 år). qHPV-vaccinet var effektivt i att minska incidensen för CIN (alla grader inklusive CIN 2/3), AIS, genitala vårtor, VIN 2/3 och VaIN 2/3 relaterade till HPV-typerna 6, 11, 16 eller 18 hos de flickor och kvinnor som var PCR- och seronegativa vid studiestart (tabell 2). qHPV-vaccinet var effektivt i att minska incidensen för genitala vårtor relaterade till HPV-typerna 6 och 11 hos pojkar och män som var PCR- och seronegativa vid studiestart. Effekt mot intraepitelial neoplas i penis, perinealt eller perianalt (PIN) av graderna 1/2/3 eller mot cancer i penis, perinealt eller perianalt har inte påvisats eftersom antalet fall var för begränsat för att nå statistisk signifikans (tabell 2). qHPV-vaccinet var effektivt i att minska incidensen för anal intraepitelial neoplas (AIN) av graderna 2 och 3 relaterad till HPV-typerna 6, 11, 16 och 18 hos pojkar och män som var PCR- och seronegativa vid studiestart (tabell 2).

Tabell 2: Analys av effekt av qHPV-vaccin i PPE*-populationen för vaccinet HPV-typer

Effektvariabel för sjukdom	qHPV		Placebokontroll		% Effekt (95 % KI)
	N	Antal fall	N	Antal fall	
Flickor och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år[†]					
HPV 16- eller 18-relaterad CIN 2/3 eller AIS**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3, 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad VIN 2/3	7772	0	7744	10	100,0 (67,2, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad VaIN 2/3	7772	0	7744	9	100,0 (55,4, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterade genitala vårtor	7900	2	7902	193	99,0 (96,2, 99,9)
Pojkar och män i åldrarna 16 till 26 år					
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterade genitala lesioner***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterade genitala vårtor***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad PIN 1/2/3***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad AIN 2/3****	194	3	208	13	74,9 (8,8, 95,4)

*PPE-populationen bestod av individer som fick alla tre vaccinationerna inom ett år efter rekrytering, inte hade några större avvikelser från studieprotokollet och var naiva (PCR-negativa och -seronegativa) till de relevanta HPV-typerna (typ 6, 11, 16 och 18) före första dos och fram till en månad efter den tredje dosen (månad 7).

[†]Analys av de kombinerade prövningarna planerades prospektivt och liknande inklusionskriterier användes.

N=Antal individer med minst ett uppföljningsbesök efter månad 7.

KI=Konfidensintervall

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

***Mediantid för uppföljning 2,4 år

***Mediantid för uppföljning var 2,15 år

Effekt hos kvinnor i åldrarna 24 till 45 år

Effekten av qHPV-vaccin hos kvinnor i åldrarna 24 till 45 år utvärderades i en placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad fas III-studie (protokoll 019, FUTURE III) som omfattade totalt 3 817 kvinnor.

Inom PPE-populationen var effekten av qHPV-vaccinet mot den kombinerade incidensen av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer 88,7 % (95 % KI: 78,1, 94,8). Effekten av qHPV-vaccinet mot den kombinerade incidensen av HPV 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer 84,7 % (95 % KI: 67,5, 93,7).

Långtidsstudier av effekten

En undergrupp av försökspersoner följs för närvarande upp i 10 till 14 år efter qHPV-vaccination, avseende säkerhet, immunogenicitet och skydd mot klinisk sjukdom relaterad till HPV typ 6/11/16/18.

Varaktigheten av immunsvaret (efter den tredje dosen) har observerats under 10 år hos ungdomar som var i åldrarna 9 till 15 år vid tidpunkten för vaccination, under 9 år hos kvinnor som var i åldrarna 16 till 23 år vid tidpunkten för vaccination, under 9,5 år hos män som var i åldrarna 16 till 26 år vid tidpunkten för vaccination och 9,5 år hos kvinnor som var i åldrarna 24 till 45 år vid tidpunkten för vaccination.

Vid långtidsuppföljning i registerstudien bland kvinnor i åldrarna 16 till 23 år vaccinerade med qHPV-vaccin i grundstudien (n=2 084) observerades inga fall av HPV-sjukdom (höggradig CIN relaterad till HPV typ 6, 11, 16 eller 18) i upp till cirka 12 år. I denna studie påvisades statistiskt ett varaktigt skydd i cirka 10 år.

I långtidsuppföljning av kliniska studier, har skydd observerats efter den tredje dosen i PPE-populationen. PPE-populationen bestod av individer:

- som fick alla tre vaccinationerna inom ett år efter rekrytering, inte hade några större avvikelser från studieprotokollet,
- som var seronegativa för de(n) relevanta HPV-typen/typerna (typ 6, 11, 16 och 18) före första dosen och hos patienter som var 16 år eller äldre när de rekryterades till grundstudien, var PCR-negativa för de(n) relevanta HPV-typen/typerna före första dosen fram till en månad efter den tredje dosen (månad 7).

I dessa kliniska studieuppföljningar observerades inga fall av höggradig intraepitelial neoplasi och inga fall av genitala vårtor observerades hos patienterna som fick qHPV-vaccin i grundstudien:

- under 10,7 år hos flickor (n=369) och 10,6 år hos pojkar (n=326), som var i åldrarna 9 till 15 år vid tidpunkten för vaccination (median uppföljning på 10,0 respektive 9,9 år);
- under 11,5 år hos män (n=917), som var i åldrarna 16 till 26 år vid tidpunkten för vaccination (median uppföljning på 9,5 år); och
- under 10,1 år hos kvinnor (n=685), som var i åldrarna 24 till 45 år vid tidpunkten för vaccination (median uppföljning på 8,7 år).

Effekten hos hiv-infekterade försökspersoner

En studie för att dokumentera qHPV-vaccinets säkerhet och immunogenicitet utfördes bland 126 hiv-infekterade försökspersoner i åldrarna 7 till 12 år med basal CD4% ≥ 15 och minst tre månader av högaktiv antiretroviral terapi (HAART) för försökspersoner med en CD4% < 25 (av vilka 96 fick qHPV-vaccin). Serokonversion mot alla fyra antigen uppnåddes hos mer än 96 % av försökspersonerna. GMT var något lägre än vad som rapporterats i andra studier hos icke-hiv-infekterade försökspersoner i samma ålder. Den kliniska relevansen för det lägre svaret är okänd. Säkerhetsprofilen var liknande den hos icke-hiv-infekterade försökspersoner i andra studier. CD4%

eller hiv-RNA i plasma påverkades inte av vaccineringen.

Kliniska studier med Gardasil 9

Effekt och immunogenicitet för Gardasil 9 utvärderades i åtta kliniska studier. Kliniska studier där effekten av Gardasil 9 utvärderas mot placebo var inte acceptabla på grund av det faktum att HPV-vaccination är rekommenderad och implementerad i många länder för skydd mot HPV-infektion och sjukdom.

I den pivotala kliniska studien (protokoll 001) utvärderades effekten av Gardasil 9 i jämförelse med qHPV-vaccin.

Effekten mot HPV typ 6, 11, 16 och 18 bedömdes primärt genom användning av en överbyggande strategi som påvisade jämförbar immunogenicitet (uppmätt som geometrisk genomsnittlig titer [GMT]) för Gardasil 9 jämfört med qHPV-vaccin (protokoll 001, GDS01C/protokoll 009 och GDS07C/protokoll 020).

I den pivotala studien, protokoll 001, utvärderades effekten av Gardasil 9 mot HPV typ 31, 33, 45, 52 och 58 jämfört med qHPV-vaccin hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år (N=14 204: 7 099 fick Gardasil 9, 7 105 fick qHPV-vaccin).

Protokoll 002 utvärderade immunogeniciteten för Gardasil 9 hos flickor och pojkar i åldrarna 9 till 15 år och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år (N=3 066: 1 932 flickor, 666 pojkar och 468 kvinnor fick Gardasil 9).

Protokoll 003 utvärderade immunogeniciteten för Gardasil 9 hos män i åldrarna 16 till 26 år och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år (1 103 heterosexuella män [HM], 313 män som har sex med män [MSM] och 1 099 kvinnor fick Gardasil 9).

Protokoll 005 och 007 utvärderade Gardasil 9 vid samtidig administrering med vacciner som rekommenderas rutinmässigt hos flickor och pojkar i åldrarna 11 till 15 år (N=2 295).

Protokoll 006 utvärderade administrering av Gardasil 9 till flickor och kvinnor i åldrarna 12 till 26 år som tidigare vaccinerats med qHPV-vaccin (N=921; 615 fick Gardasil 9 och 306 fick placebo).

GDS01C/protokoll 009 utvärderade immunogeniciteten för Gardasil 9 hos flickor i åldrarna 9 till 15 år (N=600; 300 fick Gardasil 9 och 300 fick qHPV-vaccin).

GDS07C/protokoll 020 utvärderade immunogeniciteten för Gardasil 9 hos män i åldrarna 16 till 26 år (N=500; 249 fick Gardasil 9 och 251 fick qHPV-vaccin).

Protokoll 010 utvärderade immunogeniciteten för 2 doser Gardasil 9 hos flickor och pojkar i åldrarna 9 till 14 år och för 3 doser Gardasil 9 hos flickor i åldrarna 9 till 14 år och hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år (N=1 518; 753 flickor; 451 pojkar och 314 kvinnor).

Studier som stöder effekten av Gardasil 9 mot HPV typ 6, 11, 16, 18

Jämförelse mellan Gardasil 9 och qHPV-vaccin med avseende på HPV typ 6, 11, 16 och 18 utfördes på en population av kvinnor i åldrarna 16 till 26 år från protokoll 001, flickor i åldrarna 9 till 15 år från GDS01C/protokoll 009 och män i åldrarna 16 till 26 år från GDS07C/protokoll 020.

En statistisk analys av likvärdigheten (non-inferiority) utfördes vid månad 7 då GMT för cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 och anti-HPV 18 jämfördes mellan individer som fått Gardasil 9 och individer som fått Gardasil. Immunsvar, uppmätt som GMT, för Gardasil 9 var inte sämre än (non-inferior) immunsvaret för Gardasil (tabell 3). 98,2 till 100 % av dem som fick Gardasil 9 i kliniska studier hade blivit seropositiva för antikroppar mot samtliga 9 HPV-typer vid månad 7 i alla grupper som testats.

Tabell 3: Jämförelse av immunsvar (baserat på cLIA) mellan Gardasil 9 och qHPV-vaccin för HPV-typerna 6, 11, 16 och 18 i en PPI*-population av flickor i åldrarna 9 till 15 år och kvinnor och män i åldrarna 16 till 26 år

POPULATION	Gardasil 9		qHPV-vaccin		Gardasil 9/ qHPV-vaccin	
	N (n)	GMT (95% KI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95 % KI) mMU [§] /ml	GMT Kvot	(95 % KI) #
Anti-HPV-6						
Flickor 9-15 år	300 (273)	1679,4 (1518,9, 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2, 1736,3)	1,07	(0,93, 1,23)
Kvinnor 16-26 år	6792 (3993)	893,1 (871,7, 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2, 896,8)	1,02	(0,99, 1,06) [¶]
Män 16-26 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						
Flickor 9-15 år	300 (273)	1315,6 (1183,8, 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2, 1576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
Kvinnor 16-26 år	6792 (3995)	666,3 (649,6, 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2, 851,4)	0,80	(0,77, 0,83) [¶]
Män 16-26 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						
Flickor 9-15 år	300 (276)	6739,5 (6134,5, 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8, 7625,5)	0,97	(0,85, 1,11) [¶]
Kvinnor 16-26 år	6792 (4032)	3131,1 (3057,1, 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3, 3232,7)	0,99	(0,96, 1,03) [¶]
Män 16-26 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						
Flickor 9-15 år	300 (276)	1956,6 (1737,3, 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2, 2057,3)	1,08	(0,91, 1,29) [¶]
Kvinnor 16-26 år	6792 (4539)	804,6 (782,7, 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2, 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) [¶]
Män 16-26 år	249 (234)	884,3 (766,4, 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0, 915,7)	1,12	(0,91, 1,37) [¶]

*PPI-populationen bestod av individer som fick alla tre vaccinationerna inom ett förbestämt antal dagar, inte hade några större avvikelser från studieprotokollet och uppfyllde de förutbestämda kriterierna för intervallet mellan besöken för månad 6 och 7, var seronegativa till de relevanta HPV-typerna (typ 6, 11, 16 och 18) före första dos, och bland kvinnor i åldrarna 16 till 26 år, var PCR-negativa till de relevanta HPV-typerna före första dos och fram till en månad efter den tredje dosen (månad 7).

[§]mMU=milli-Merck-enheter.

[¶]p-värde <0,001.

[#]För att visa non-inferiority krävdes att den lägre gränsen för 95 % KI för GMT var större än 0,67.

KI=Konfidensintervall.

GMT=Geometrisk medel-titer.

cLIA= Kompetitiv Luminex-baserad immunoanalys.

N=Antal individer randomiserade till respektive vaccinationsgrupp som fick minst en injektion.

n=Antal individer som bidrog till analyserna.

Studier som stöder effekten av Gardasil 9 mot HPV typ 31, 33, 45, 52 och 58

Effekten av Gardasil 9 hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år utvärderades i en aktiv komparator-kontrollerad, dubbelblind, randomiserad klinisk studie (protokoll 001) som omfattade totalt 14 204 kvinnor (Gardasil 9 = 7 099, qHPV-vaccin = 7 105). Försökspersonerna följdes i upp till 67 månader efter den tredje dosen med en mediantid på 43 månader efter den tredje dosen.

Gardasil 9 var effektiv i att förhindra HPV 31-, 33-, 45-, 52- och 58-relaterad kvarstående infektion och sjukdom (tabell 4). Gardasil 9 minskade även incidensen för HPV 31-, 33-, 45-, 52- och 58-relaterade avvikelser i Pap-test, ingrepp i cervix och externa genitalier (dvs. biopsier) och cervixingrepp som slutlig terapi (tabell 4).

Tabell 4: Analys av effekten av Gardasil 9 mot HPV typ 31, 33, 45, 52 och 58 i PPE[‡]-populationen kvinnor i åldrarna 16 till 26 år

Effektvariabel för sjukdom	Gardasil 9 N=7099		qHPV-vaccin N=7105		% Effekt** (95 % KI)
	n	Antal fall*	n	Antal fall*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad CIN 2/3, AIS, cervixcancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvacancer och vaginalcancer ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad CIN 2/3 eller AIS ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad kvarstående infektion ≥ 6 månader [§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad kvarstående infektion ≥ 12 månader [¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterad ASCUS HR-HPV-positiv eller sämre avvikelse i Pap-test [#]	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relaterat cervikalt ingrepp som slutlig terapi [†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

[‡]PPE-populationen bestod av individer som fick alla tre vaccinationerna inom ett år efter rekrytering, inte hade några större avvikelser från studieprotokollet och var naiva (PCR- och seronegativa) till de relevanta HPV-typerna (typ 31, 33, 45, 52 och 58) före första dos och de som fortsatte vara PCR-negativa till de relevanta HPV-typerna fram till en månad efter den tredje dosen (månad 7).

N=Antal individer randomiserade för respektive vaccinationsgrupp som fick minst en injektion.

n=Antal individer som bidrar till analysen.

[§]Kvarstående infektion detekterad i prover från två eller fler på varandra följande besök med 6 månaders (± 1 månad) mellanrum.

[¶]Kvarstående infektion detekterad i prover från tre eller fler på varandra följande besök med 6 månader (± 1 månad) emellan.

[#]Papanicolaou-test.

KI=Konfidensintervall.

ASCUS=Atypiska skivepitelceller av okänd betydelse.

HR=Hög risk.

* Antal individer med minst ett uppföljningsbesök efter månad 7.

** Försökspersonerna följdes i upp till 67 månader efter dos 3 (median 43 månader efter den tredje dosen).

^a inga fall av cervixcancer, VIN2/3, vulva- eller vaginalcancer diagnosticerades hos PPE-populationen.

[†] Slyngdiatermikonisering (LEEP) eller konisering.

Ytterligare effektutvärdering av Gardasil 9 mot vaccin-HPV-typer

Eftersom effekten av Gardasil 9 inte kunde utvärderas mot placebo, utfördes följande undersökande analyser.

Effektutvärdering av Gardasil 9 mot höggradig sjukdom orsakad av vaccin-HPV-typer i PPE-populationen

Effekten av Gardasil 9 mot CIN 2 och värre relaterade till vaccin-HPV-typer jämfört med qHPV-vaccin var 94,4 % (95 % KI 78,8 ; 99,0) med 2/5 952 mot 36/5 947 fall. Effekten av Gardasil 9 mot CIN 3 relaterad till vaccin-HPV-typer jämfört med qHPV-vaccin var 100 % (95 % KI 46,3 ; 100,0) med 0/5 952 mot 8/5 947 fall.

Inverkan av Gardasil 9 på cervikal biopsi och definitiv terapi relaterad till vaccin-HPV-typer i PPE-populationen

Effekten av Gardasil 9 på cervikal biopsi relaterad till vaccin-HPV-typer jämfört med qHPV-vaccin var 95,9 % (95 % KI 92,7 ; 97,9) med 11/6 016 mot 262/6 018 fall. Effekten av Gardasil 9 på utförandet av cervikal slutlig terapi (inklusive slyngdiatermikonisering [LEEP] eller konisering) relaterad till vaccin-HPV-typer jämfört med qHPV-vaccin var 90,7 % (95 % KI 76,3 ; 97,0) med 4/6 016 mot 43/6 018 fall.

Långtidsstudier av effekten

En undergrupp av försökspersonerna följs upp i 10 till 14 år efter vaccination med Gardasil 9 med avseende på säkerhet, immunogenicitet och effekt mot kliniska sjukdomar relaterade till HPV-typerna i vaccinet.

I långtidsuppföljningarna av de kliniska studierna protokoll 001 och 002 observerades effekten hos PPE-populationen. PPE-populationen bestod av individer:

- som fick alla 3 vaccinationer inom ett år från rekrytering och inte hade några större avvikelser från studieprotokollet
- som var seronegativa till de(n) relevanta vaccin-HPV-typer/typerna före första dosen och för kvinnor i åldrarna 16 till 26 år, var PCR-negativa till de(n) relevanta vaccin-HPV-typer/typerna före första dosen och fram till en månad efter den tredje dosen (månad 7).

I registerstudien, protokoll 001, observerades inget fall av höggradig CIN relaterad till vaccin-HPV-typerna fram till 7,6 år efter den tredje dosen (medianuppföljning på 4,4 år) hos kvinnor (n=1 782) som var i åldrarna 16 till 26 år vid tidpunkten för vaccination med Gardasil 9.

I uppföljningsstudien, protokoll 002, observerades inget fall av höggradig intraepitelial neoplasia eller genitala vårtor fram till 6,4 år efter den tredje dosen (medianuppföljning på 5,9 år) hos flickor (n=753) eller pojkar (n=227) som var i åldern 9 till 15 år vid tidpunkten för vaccination med Gardasil 9.

Immunogenicitet

Den lägsta anti-HPV-titer som ger skyddande effekt har inte fastställts.

Typspecifika immunanalyser med typspecifika standarder användes för att mäta immunogeniciteten för varje HPV-typ i vaccinet. Dessa analyser mäter antikroppar mot en enstaka neutraliserande epitop för varje HPV-typ. Skalorna för dessa analyser är unika för varje HPV-typ; jämförelser mellan de olika typerna och mellan olika analyser är därför inte lämpliga.

Immunsvaret för Gardasil 9 vid månad 7

Immunogeniciteten uppmättes genom (1) procentandelen individer som var seropositiva för antikroppar mot de relevanta HPV-typerna i vaccinet och (2) geometriskt medel-titer (GMT).

Gardasil 9 visade robust svar på anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 och anti-HPV 58 mätt vid månad 7, i protokoll 001, 002, 005, 007 och GDS01C/protokoll 009 (tabell 5). I kliniska studier blev 99,6 till 100 % av dem som fick Gardasil 9 seropositiva för antikroppar mot samtliga 9 HPV-typer i vaccinet vid månad 7 i alla testade grupper. GMT var högre hos flickor och pojkar än hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år, och högre hos pojkar än hos flickor och kvinnor.

Tabell 5: Sammanställning för månad 7 av geometrisk genomsnittlig titer för anti-HPV cLIA i PPI*-populationen

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

*PPI-populationen bestod av individer som fick alla tre vaccinationerna inom ett förbestämt antal dagar, inte hade några större avvikelser från studieprotokollet och uppfyllde de förutbestämda kriterierna för intervallet mellan besöken för månad 6 och 7, var seronegativa till de relevanta HPV-typerna (typ 6, 11, 16 och 18) före första dos, och bland kvinnor i åldrarna 16 till 26 år, var PCR-negativa till de relevanta HPV-typerna före första dos fram till en månad efter den tredje dosen (månad 7).

§mMU=milli-Merck-enheter.

cLIA=Kompetitiv Luminex-baserad immunoanalys.

KI=Konfidensintervall

GMT=Geometrisk medel-titer

N=Antal individer randomiserade till respektive vaccinationsgrupp som fick minst en injektion.

n=Antal individer som bidrog till analyserna.

Anti-HPV-svar vid månad 7 bland flickor/pojkar i åldrarna 9 till 15 år var jämförbara med anti-HPV-svar hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år i den kombinerade databasen för immunogenicitetsstudier för Gardasil 9.

På basis av dessa immunogenicitetsvärden kan man dra slutsatsen att Gardasil 9 har effekt hos flickor och pojkar i åldrarna 9 till 15 år.

I protokoll 003 var GMT för anti-HPV-antikroppar vid månad 7 bland pojkar och män (HM) i åldrarna 16 till 26 år jämförbara med GMT för anti-HPV-antikroppar bland flickor och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år för vaccin-HPV-typer. I likhet med qHPV observerades också hög immunogenicitet i MSM-gruppen i åldrarna 16 till 26 år även om den befanns vara lägre än för HM. I protokoll 020/GDS07C var GMT för anti-HPV-antikroppar vid månad 7 bland pojkar och män (HM) i åldrarna 16 till 26 år jämförbara med GMT för anti-HPV-antikroppar bland pojkar och män (HM) i åldrarna 16 till 26 år som fått qHPV-vaccinet för HPV-6, -11, -16 och -18. Dessa resultat stöder effekten av Gardasil 9 hos den manliga populationen.

Inga studier har utförts för kvinnor äldre än 26 år. Man kan dra slutsatsen att Gardasil 9 förväntas ha effekt på de fyra ursprungliga typerna hos kvinnor i åldrarna 27 till 45 år; detta grundar sig på (1) hög effekt av qHPV-vaccin hos kvinnor i åldrarna 16 till 45 år och (2) jämförbar immunogenicitet för Gardasil 9 och qHPV-vaccin hos flickor och kvinnor i åldrarna 9 till 26 år.

Varaktigheten av immunsvår för Gardasil 9

Varaktigheten av antikroppsvaret efter en fullständig vaccinationsserie med Gardasil 9 studeras på en undergrupp av individer som kommer att följas upp under minst 10 år efter vaccination avseende säkerhet, immunogenicitet och effekt.

Hos pojkar och flickor i åldrarna 9 till 15 år (protokoll 002) har varaktigheten av antikroppsvaret påvisats i minst 5 år; beroende på HPV-typ, var 90 till 99 % av försökspersonerna seropositiva.

Hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år (protokoll 001) har varaktigheten av antikroppsvaret påvisats vara minst 5 år; beroende på HPV-typ, var 78 till 100 % av försökspersonerna seropositiva. Effekten upprätthölls hos samtliga försökspersoner oavsett seropositivitetsstatus för någon HPV-typ i vaccinet fram till slutet av studien (upp till 67 månader efter den tredje dosen; mediantid för uppföljning 43 månader efter den tredje dosen).

GMT-värden för HPV-6, -11, -16 och -18 var numeriskt jämförbara i minst 3,5 år hos försökspersoner som fick qHPV-vaccin eller Gardasil 9.

Evidens för anamnestic svar (immunminne)

Evidens för ett anamnestic svar sågs hos kvinnor som var seropositiva för relevanta HPV-typer före vaccination. Kvinnor (n=150) i PPI-populationen som fick 3 doser av Gardasil 9 i protokoll 001 och en påfyllnadsdos fem år efter vaccinationsstart i en studieuppföljning, uppvisade dessutom ett snabbt och starkt anamnestic svar som översteg de GMT-värden för anti-HPV som observerades en månad efter den tredje dosen.

Administrering av Gardasil 9 till individer som tidigare vaccinerats med qHPV-vaccin

Protokoll 006 utvärderade immunogeniciteten för Gardasil 9 hos 921 flickor och kvinnor i åldrarna 12 till 26 år som tidigare vaccinerats med qHPV-vaccin. Det var ett intervall på minst 12 månader mellan slutförandet av vaccinationen med qHPV-vaccin och starten för vaccination med Gardasil 9 i en serie om tre doser för de försökspersoner som fick Gardasil 9 efter att ha fått tre doser qHPV-vaccin (tidsintervallet varierade mellan cirka 12 och 36 månader).

Seropositivitet för vaccin-HPV-typer i per protokollpopulationen varierade mellan 98,3 och 100 % vid månad 7 hos individer som fick Gardasil 9. GMT för HPV typ 6, 11, 16, 18 var högre än i populationen som inte hade fått qHPV-vaccin tidigare i andra studier medan GMT för HPV-typerna 31, 33, 45, 52 och 58 var lägre. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte känd.

Immunsvaret för Gardasil 9 med ett tvådoschema hos individer i åldern 9 till 14 år

I protokoll 010 mättes HPV-antikroppssvar på de 9 HPV-typerna efter vaccination med Gardasil 9 i följande kohorter: flickor och pojkar i åldrarna 9 till 14 år som fick 2 doser med 6 eller 12 månaders mellanrum (+/- 1 månad); flickor i åldrarna 9-14 år som fick 3 doser (vid 0, 2, 6 månader); och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år som fick 3 doser (vid 0, 2, 6 månader).

En månad efter den sista dosen i den tilldelade dosregimen blev mellan 97,9 % och 100 % av försökspersoner i alla grupper seropositiva för antikroppar mot de nio HPV-typerna i vaccinet. GMT-värden var högre hos flickor och pojkar som fick 2 doser Gardasil 9 (vid antingen 0, 6 eller 0, 12 månader) än hos flickor och kvinnor i åldrarna 16 till 26 år som fick 3 doser av Gardasil 9 (vid 0, 2, 6 månader) för var och en av de 9 HPV-typerna i vaccinet. På basis av dessa immunogenicitetsvärden kan man dra slutsatsen att Gardasil 9 givet i en tvådosregim har effekt hos flickor och pojkar i åldrarna 9 till 14 år.

I samma studie, bland flickor och pojkar i åldrarna 9 till 14 år, var GMT-värden en månad efter den sista vaccindosen numeriskt lägre för vissa vaccintyper efter ett tvådoschema än efter ett tredoschema (dvs. HPV-typ 18, 31, 45 och 56 efter 0, 6 månader och HPV-typ 45 efter 0, 12 månader). Den kliniska relevansen för dessa fynd är inte känd.

Hos flickor och pojkar som fick 2 doser med 6 eller 12 månaders mellanrum (+/- 1 månad) har varaktigheten av antikroppssvaret påvisats till och med månad 36; beroende på HPV-typ uppnåddes seropositivitet hos 81 % till 99 % av flickorna och pojkarna som fick 2 doser med 6 månaders mellanrum och hos 88 % till 100 % av flickorna och pojkarna som fick 2 doser med 12 månaders mellanrum. Vid månad 36 var GMT-värdena hos flickor och pojkar i åldrarna 9 till 14 år som fick 2 doser med 6 månaders mellanrum (+/- 1 månad) fortfarande inte sämre än (non-inferior) GMT-värdena hos kvinnor i åldrarna 16 till 26 år som fick 3 doser Gardasil 9.

I en klinisk studie har varaktigheten av antikroppssvar påvisats under minst 5 år hos flickor i åldrarna 9 till 13 år som fått 2 doser qHPV-vaccin.

Skyddets varaktighet för ett tvådoschema med Gardasil 9 har inte fastställts.

Graviditet

Särskilda studier med Gardasil 9 hos gravida kvinnor har inte utförts. Under det kliniska utvecklingsprogrammet för Gardasil 9 användes qHPV-vaccinet som en aktiv kontroll.

Under den kliniska utvecklingen av Gardasil 9, rapporterade 2 586 kvinnor (1 347 i gruppen som fick Gardasil 9 och 1 239 i gruppen som fick qHPV-vaccin) minst en graviditet. Typen av avvikelser eller andelen graviditeter med ogynnsamt utfall hos individer som fick Gardasil 9 eller qHPV-vaccin var jämförbara och i överensstämmelse med befolkningen i övrigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier med upprepad dos hos råttor, vilka inkluderade toxicitet efter engångsdos och lokal tolerans, visade inte på några särskilda risker för människa.

Gardasil 9 administrerad till råtthonor visade ingen påverkan på parningsförmåga, fertilitet eller embryo-/fosterutveckling.

Gardasil 9 administrerad till råtthonor visade ingen påverkan på utveckling, beteende, reproduktionsförmåga eller fertilitet hos avkomman. Antikroppar mot alla nio HPV-typer överfördes

till avkomman under dräktighet och laktation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
L-histidin
Polysorbat 80
Natriumborat
Vatten för injektionsvätskor

Beträffande adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Gardasil 9 ska administreras så snart det är möjligt efter att ha avlägsnats från kylskåpet.

Stabilitetsdata visar att vaccinkomponenterna är stabila i 72 timmar vid förvaring vid 8°C till 25°C eller från 0°C till 2°C. Vid slutet av denna period ska Gardasil 9 användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedda som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i fall då tillfälliga temperaturavvikelser har skett.

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Gardasil 9 ska administreras så snart det är möjligt efter att ha avlägsnats från kylskåpet.

Stabilitetsdata visar att vaccinkomponenterna är stabila i 72 timmar vid förvaring vid 8°C till 25°C eller från 0°C till 2°C. Vid slutet av denna period ska Gardasil 9 användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedda som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i fall då tillfälliga temperaturavvikelser har skett.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension:

0,5 ml suspension i injektionsflaska (glas) med propp (halobutyl) och plastlock av ”flip off”-typ (krympband av aluminium) i förpackning med 1 st.

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

0,5 ml suspension i förfylld spruta (glas) med kolvpropp (silikoniserad FluroTec-överdragen brombutylelastomer) och sprutspetslock (syntetisk isopren-brombutylblandning) med två nålar i en förpackning med 1 eller 10 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension:

- Före omskakning kan Gardasil 9 se ut som en klar vätska med en vit fällning.
- Omskakas väl före användning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.
- Kontrollera suspensionen visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera vaccinet om den innehåller partiklar och/eller om det är missfärgat.
- Dra upp 0,5 ml-dosen av vaccin från endos-injektionsflaskan med en steril nål och spruta.
- Injicera omedelbart intramuskulärt (i.m.), företrädesvis i överarmens deltoïdmuskel eller i lårets anterolaterala del.
- Vaccinet ska användas i levererat skick. Hela den rekommenderade vaccindosen ska användas.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

- Före omskakning kan Gardasil 9 se ut som en klar vätska med en vit fällning.
- Skaka om den förfyllda sprutan väl före användning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.
- Kontrollera suspensionen visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera vaccinet om den innehåller partiklar och/eller om det är missfärgat.
- Två nålar av olika längd medföljer i förpackningen, välj den nål som bäst lämpar sig för intramuskulär (i.m.) administrering med hänsyn till patientens storlek och vikt.
- Fäst nålen genom att vrida den medsols tills den sitter säkert på sprutan. Administrera hela dosen på brukligt sätt.
- Injicera omedelbart intramuskulärt (i.m.), företrädesvis i överarmens deltoïdmuskel eller i lårets anterolaterala del.
- Vaccinet ska användas i levererat skick. Hela den rekommenderade vaccindosen ska användas.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD VACCINS

162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1007/001

EU/1/15/1007/002

EU/1/15/1007/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 juni 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN BIOLOGISKT AKTIVA SUBSTANSEN OCH TILLVERKARENS ANSVAR VID FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. FÖRUTSÄTTNINGAR ELLER BEGRÄNSNINGAR ANGÅENDE DISTRIBUTION OCH ANVÄNDNING**
- C. ANDRA FÖRUTSÄTTNINGAR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. FÖRUTSÄTTNINGAR ELLER BEGRÄNSNINGAR ANGÅENDE SÄKERHET OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN BIOLOGISKT AKTIVA SUBSTANSEN OCH
TILLVERKARENS ANSVAR VID FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress på tillverkaren av den biologiskt aktiva substansen

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

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

Namn och adress på tillverkaren ansvarig för frisläppning av batch

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 392031 BN, Haarlem
Nederländerna

**B. FÖRUTSÄTTNINGAR ELLER BEGRÄNSNINGAR ANGÅENDE DISTRIBUTION
OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

I enlighet med Artikel 114 i Direktiv 2001/83/EC, kommer det officiella frisläppandet av tillverkningsattsen att genomföras av ett statligt laboratorium eller ett laboratorium utformat för det här ändamålet.

**C. ANDRA FÖRUTSÄTTNINGAR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska rapporter om säkerhetsuppdateringar**

Innehavaren av godkännande för försäljning ska skicka den första rapporten om säkerhetsuppdateringar för detta läkemedelns produkt inom 6 månader efter godkännande. Därefter ska innehavaren av godkännande för försäljning skicka in rapporter om säkerhetsuppdateringar för denna produkt i enlighet med kraven som fastställts i Europeiska unionens lista för referensinformation (EURD list) vilken hänvisas till under Artikel 107c(7) i Direktiv 2001/83/EC och publicerad på European medicines webbplats.

**D. FÖRUTSÄTTNINGAR ELLER BEGRÄNSNINGAR ANGÅENDE SÄKERHET OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan (RMP - Risk Management Plan)**

MAH ska genomföra den farmakovigilans och de åtgärder som krävs som beskrivs i den överrensomna RMP som beskrivs i 1.8.2 i Godkännandet för försäljning och eventuella efterföljande överrensomna uppdateringar av RMP.

En uppdaterad RMP ska skickas:

- Vid begäran från Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- När riskhanteringssystemet ändras, speciellt när resultatet av ny information som kan leda till en signifikant förändring i fördel/risk-profil eller när resultatet av en viktig (farmakovigilans eller riskminimering) milstolpe uppnåtts.

Om datumen för inlämningen av en periodisk säkerhetsuppdateringsrapport (PSUR - periodic safety update reports) och uppdateringen av ett RMP sammanfaller, kan de skickas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN
TEXT PÅ YTTERKARTONG
Endos-injektionsflaska, förpackning med 1 st.**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension
9-valent vaccin mot humant papillomvirus (rekombinant, adsorberat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dos, (0,5 ml):

HPV typ 6 L1-protein	30 µg
HPV typ 11 och 18 L1-protein	40 µg
HPV typ 16 L1-protein	60 µg
HPV typ 31, 33, 45, 52 och 58 L1-protein	20 µg

adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat (0,5 mg Al).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension
En injektionsflaska (0,5 ml).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1007/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gardasil 9
Injektionsvätska
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos (0,5 ml)

6. ÖVRIGT

MSD VACCINS

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN
TEXT PÅ YTTERKARTONG
Förfylld spruta med 2 nålar, förpackning med 1, 10 st.**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
9-valent vaccin mot humant papillomvirus (rekombinant, adsorberat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat (0,5 mg Al).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension
1 förfylld spruta (0,5 ml) med 2 nålar
10 förfyllda sprutor (0,5 ml) med 2 nålar i varje

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Omskakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Text på etikett till förfylld spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gardasil 9
Injektionsvätska
i.m.
9-valent vaccin mot humant papillomvirus

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos (0,5 ml)

6. ÖVRIGT

MSD VACCINS

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension

9-valent vaccin mot humant papillomvirus (rekombinant, adsorberat)

▼ Det här läkemedlet är föremål för ytterligare granskning. Detta kommer att ge snabb tillgång till ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera alla eventuella biverkningar du får. Se i slutet av avsnitt 4 för hur du rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn vaccineras. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gardasil 9 är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Gardasil 9
3. Hur Gardasil 9 ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gardasil 9 ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gardasil 9 är och vad det används för

Gardasil 9 är ett vaccin för barn och ungdomar från 9 år och vuxna. Vaccinet är avsett att skydda mot sjukdomar orsakade av humant papillomvirus (HPV) av typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 och 58.

Dessa sjukdomar innefattar cellförändringar som är förstadier till cancer eller redan utvecklad cancer i de kvinnliga könsorganen (livmoderhals, yttre delar av könsorganet och slida), cellförändringar som är förstadier till cancer eller redan utvecklad cancer i anus samt könsvårtor (kondylom) hos män och kvinnor.

Gardasil 9 har studerats hos män och kvinnor i åldrarna 9 till 26 år.

Gardasil 9 skyddar mot de HPV-typer som i de flesta fall är orsaken till dessa sjukdomar.

Gardasil 9 är avsett att förhindra dessa sjukdomar. Vaccinet används inte för att behandla HPV-relaterade sjukdomar. Gardasil 9 har inte någon effekt hos individer som redan har en kvarstående infektion eller sjukdom förknippad med någon av HPV-typerna i vaccinet. Hos individer som redan är infekterade med en eller flera av de HPV-typer som ingår i vaccinet, kan dock Gardasil 9 ändå skydda mot sjukdomar förknippade med de andra HPV-typerna i vaccinet.

Gardasil 9 kan inte ge upphov till HPV-relaterade sjukdomar.

När du vaccineras med Gardasil 9 stimuleras immunsystemet (kroppens egna försvar mot sjukdom) att producera antikroppar mot de nio HPV-typerna i vaccinet, för att ge skydd mot sjukdomar som orsakas av viruset.

Om du eller ditt barn får en första dos av Gardasil 9 måste ni fullfölja hela vaccinationsserien med Gardasil 9.

Om du eller ditt barn redan har fått ett HPV-vaccin ska du fråga läkaren om Gardasil 9 är rätt för er.

Gardasil 9 bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Gardasil 9

Gardasil 9 ska inte ges om du eller ditt barn:

- är allergisk (överkänslig) mot aktiva substanser eller något av övriga innehållsämnen i det här vaccinet (som anges under ”övriga innehållsämnen”- se avsnitt 6).
- har utvecklat en allergisk reaktion efter att ha fått en dos av Gardasil eller Silgard (HPV typ 6, 11, 16 och 18) eller Gardasil 9.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska om du eller ditt barn:

- har en blödningssjukdom (en sjukdom som gör att man blöder mer än normalt), t.ex. hemofili.
- har ett försvagat immunförsvar, t.ex. på grund av en genetisk defekt, hiv-infektion eller tar läkemedel som påverkar immunförsvaret.
- har en sjukdom med hög feber. Lindrig feber eller övre luftvägsinfektion (t.ex. förkylning) är i sig ingen orsak till att senarelägga vaccinering.

Svimming, ibland åtföljt av fall, kan (särskilt hos ungdomar) uppträda efter nålsticket. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du svimmat vid en tidigare injektion.

Liksom med alla vacciner är det inte säkert att Gardasil 9 ger ett fullständigt skydd till alla som vaccineras.

Gardasil 9 skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus. Förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även i fortsättningen tillämpas.

Vaccination ersätter inte rutinmässig gynekologisk cellprovtagning. **Du bör fortsätta att följa läkarens anvisningar om regelbundna cellprovskontroller samt förebyggande och skyddande åtgärder** om du är kvinna.

Vilken annan viktig information bör du eller ditt barn känna till om Gardasil 9

Hur länge vaccinationsskyddet varar vet man inte ännu. Studier med långtidsuppföljning pågår för att bestämma om det behövs en påfyllnadsdos.

Andra läkemedel och Gardasil 9

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Gardasil 9 kan ges samtidigt med en boosterdos av kombinerat vaccin innehållande difteri (d) och stelkramp (T) med antingen kikhosta [acellulärt, komponent] (aP) och/eller polio- [inaktiverat] (IPV) (dTaP, dT-IPV, dTaP-IPV-vaccin) på ett separat injektionsställe (en annan del av kroppen, t.ex. den andra armen eller benet) vid samma besök.

Gardasil 9 kanske inte fungerar optimalt om det används tillsammans med mediciner som hämmar immunförsvaret.

Hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller) minskade inte skyddet som Gardasil 9 gav.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du är gravid eller planerar att bli gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta vaccin.

Gardasil 9 kan ges till kvinnor som ammar eller avser att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Gardasil 9 kan i någon mån tillfälligt påverka körförmågan eller användningen av maskiner (se avsnitt 4. "Eventuella biverkningar").

Gardasil 9 innehåller natriumklorid

Vaccinet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Gardasil 9 ges

Gardasil 9 ges som en injektion av din läkare eller sjuksköterska. Gardasil 9 är avsett för ungdomar och vuxna från 9 år och äldre.

Om du är 9 till och med 14 år vid det första injektionstillfället

Gardasil 9 kan ges enligt ett tvådosschema:

- Första injektionen: valfritt datum
- Andra injektionen: ges mellan 5 och 13 månader den första injektionen

Om den andra vaccindosen ges tidigare än 5 månader efter den första dosen ska en tredje dos alltid ges.

Gardasil 9 kan ges enligt ett tredosschema:

- Första injektionen: valfritt datum
- Andra injektionen: ges 2 månader efter den första injektionen (inte tidigare än en månad efter den första dosen)
- Tredje injektionen: ges 6 månader efter den första injektionen (inte tidigare än 3 månader efter den andra dosen)

Alla tre doser ska ges inom en ettårsperiod. Tala med läkaren om du vill ha mer information.

Om du är 15 år och äldre vid det första injektionstillfället

Gardasil 9 ska ges enligt ett tredosschema:

- Första injektionen: valfritt datum
- Andra injektionen: ges 2 månader efter den första injektionen (inte tidigare än en månad efter den första dosen)
- Tredje injektionen: ges 6 månader efter den första injektionen (inte tidigare än 3 månader efter den andra dosen)

Alla tre doser ska ges inom en ettårsperiod. Tala med läkaren om du vill ha mer information.

Det rekommenderas att personer som får en första dos av Gardasil 9 fullföljer vaccinationsserien med Gardasil 9.

Gardasil 9 ges som en injektion genom huden in i muskeln (helst muskeln i överarmen eller låret).

Om du har glömt en dos av Gardasil 9

Om du missar en planerad injektion bestämmer läkaren när du ska få den missade dosen. Det är viktigt att du följer läkarens eller sjuksköterskans anvisningar om återbesök för uppföljningsdoser. Om du glömmet eller inte kan återkomma till läkaren på avtalad tid, rådfråga läkaren. Om Gardasil 9 ges som första dos bör vaccinationsserien fullföljas med Gardasil 9, och inte något annat HPV-vaccin.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla vacciner kan även detta vaccin orsaka biverkningar, men alla behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma efter användning av Gardasil 9:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter): biverkningar vid injektionsstället (smärta, svullnad och rodnad) och huvudvärk.

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter): biverkningar vid injektionsstället (blåmärke, klåda), feber, trötthet, yrsel och illamående.

När Gardasil 9 gavs samtidigt med en boosterdos kombinerat difteri-, stelkramps-, kikhoste-[acellulärt, komponent] och polio-[inaktiverat]vaccin vid samma besök var det vanligare med svullnad vid injektionsstället.

Följande biverkningar har rapporterats med GARDASIL eller SILGARD och kan även förekomma efter användning av GARDASIL 9:

Svimning, ibland åtföljt av skakningar eller stelhet, har rapporterats. Även om svimningsepisoder är mindre vanliga bör patienter observeras under 15 minuter efter att de fått HPV-vaccin.

Allergiska reaktioner har rapporterats. Några av dessa reaktioner har varit allvarliga. Symtom kan vara andningssvårigheter, väsande andning, nässelutslag och/eller hudutslag.

Liksom för andra vacciner innefattar biverkningar som rapporterats under allmän användning följande: svullna körtlar (hals, armhåla eller ljumske); muskelsvaghet, onormala känsselförnimmelser, krypningar i armar, ben och överkropp, eller förvirring (Guillain-Barré syndrom, akut disseminerad encefalomyelit); kräkningar, ledsmärta, värkande muskler, ovanlig trötthet eller svaghet, frossa, allmän sjukdomskänsla, ökad risk för blödningar och blåmärken samt hudinfektioner på injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gardasil 9 ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Använd vaccinet före utgångsdatumet som anges på kartongen och på etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vaccinet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är: höggradigt renat icke-infektiöst protein för följande typer av humant papillomvirus (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 och 58).

En dos (0,5 ml) innehåller cirka:

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

¹ Humant papillomvirus = HPV

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

³ Adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat-adjuvans (0,5 milligram Al).

Amorft aluminiumhydroxid/fosfat/sulfat är inkluderat i vaccinet som ett adjuvans. Adjuvans inkluderas för att förbättra immunförsvaret för vaccinet.

Övriga innehållsämnen är: natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsinnehåll

1 dos av Gardasil 9, injektionsvätska, suspension innehåller 0,5 ml.

Före omskakning kan Gardasil 9 se ut som en klar vätska med en vit fällning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.

Gardasil 9 finns i förpackningar med 1 st.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**Gardasil 9, injektionsvätska, suspension:**

- Före omskakning kan Gardasil 9 se ut som en klar vätska med en vit fällning.
- Omskakas väl före användning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.
- Kontrollera suspensionen visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera vaccinet om det innehåller partiklar och/eller om det är missfärgat.
- Dra upp 0,5 ml-dosen av vaccin från injektionsflaskan med en steril nål och spruta.
- Injicera omedelbart intramuskulärt (i.m.), företrädesvis i överarmens deltoïdmuskel eller i lårets anterolaterala del.
- Vaccinet ska användas i levererat skick. Hela den rekommenderade vaccindosen ska användas.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

9-valent vaccin mot humant papillomvirus (rekombinant, adsorberat)

▼ Det här läkemedlet är föremål för ytterligare granskning. Detta kommer att ge snabb tillgång till ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera alla eventuella biverkningar du får. Se i slutet av avsnitt 4 för hur du rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn vaccineras. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gardasil 9 är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Gardasil 9
3. Hur Gardasil 9 ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gardasil 9 ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gardasil 9 är och vad det används för

Gardasil 9 är ett vaccin för barn och ungdomar från 9 år och vuxna. Vaccinet är avsett att skydda mot sjukdomar orsakade av humant papillomvirus (HPV) av typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 och 58.

Dessa sjukdomar innefattar cellförändringar som är förstadier till cancer eller redan utvecklad cancer i de kvinnliga könsorganen (livmoderhals, yttre delar av könsorganet och slida), cellförändringar som är förstadier till cancer eller redan utvecklad cancer i anus samt könsvårtor (kondylom) hos män och kvinnor.

Gardasil 9 har studerats hos män och kvinnor i åldrarna 9 till 26 år.

Gardasil 9 skyddar mot de HPV-typer som i de flesta fall är orsaken till dessa sjukdomar.

Gardasil 9 är avsett att förhindra dessa sjukdomar. Vaccinet används inte för att behandla HPV-relaterade sjukdomar. Gardasil 9 har inte någon effekt hos individer som redan har en kvarstående infektion eller sjukdom förknippad med någon av HPV-typerna i vaccinet. Hos individer som redan är infekterade med en eller flera av de HPV-typer som ingår i vaccinet, kan dock Gardasil 9 ändå skydda mot sjukdomar förknippade med de andra HPV-typerna i vaccinet.

Gardasil 9 kan inte ge upphov till HPV-relaterade sjukdomar.

När du vaccineras med Gardasil 9 stimuleras immunsystemet (kroppens egna försvar mot sjukdom) att producera antikroppar mot de nio HPV-typerna i vaccinet, för att ge skydd mot sjukdomar som orsakas av viruset.

Om du eller ditt barn får en första dos av Gardasil 9 måste ni fullfölja hela vaccinationsserien med Gardasil 9.

Om du eller ditt barn redan har fått ett HPV-vaccin ska du fråga läkaren om Gardasil 9 är rätt för er.

Gardasil 9 bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Gardasil 9

Gardasil 9 ska inte ges om du eller ditt barn:

- är allergisk (överkänslig) mot aktiva substanser eller något av övriga innehållsämnen i det här vaccinet (som anges under ”övriga innehållsämnen”- se avsnitt 6).
- har utvecklat en allergisk reaktion efter att ha fått en dos av Gardasil eller Silgard (HPV typ 6, 11, 16 och 18) eller Gardasil 9.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska om du eller ditt barn:

- har en blödningssjukdom (en sjukdom som gör att man blöder mer än normalt), t.ex. hemofili.
- har ett försvagat immunförsvar, t.ex. på grund av en genetisk defekt, hiv-infektion eller tar läkemedel som påverkar immunförsvaret.
- har en sjukdom med hög feber. Lindrig feber eller övre luftvägsinfektion (t.ex. förkylning) är i sig ingen orsak till att senarelägga vaccinering.

Svimning, ibland åtföljt av fall, kan (särskilt hos ungdomar) uppträda efter nålsticket. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du svimmat vid en tidigare injektion.

Liksom med alla vacciner är det inte säkert att Gardasil 9 ger ett fullständigt skydd till alla som vaccineras.

Gardasil 9 skyddar inte mot alla typer av humant papillomvirus. Förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även i fortsättningen tillämpas.

Vaccination ersätter inte rutinmässig gynekologisk cellprovtagning. **Du bör fortsätta att följa läkarens anvisningar om regelbundna cellprovskontroller samt förebyggande och skyddande åtgärder** om du är kvinna.

Vilken annan viktig information bör du eller ditt barn känna till om Gardasil 9

Hur länge vaccinationsskyddet varar vet man inte ännu. Studier med långtidsuppföljning pågår för att bestämma om det behövs en påfyllnadsdos.

Andra läkemedel och Gardasil 9

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Gardasil 9 kan ges samtidigt med en boosterdos av kombinerat vaccin innehållande difteri (d) och stelkramp (T) med antingen kikhosta [acellulärt, komponent] (aP) och/eller polio- [inaktiverat] (IPV) (dTaP, dT-IPV, dTaP-IPV-vaccin) på ett separat injektionsställe (en annan del av kroppen, t.ex. den andra armen eller benet) vid samma besök.

Gardasil 9 kanske inte fungerar optimalt om det används tillsammans med mediciner som hämmar immunförsvaret.

Hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller) minskade inte skyddet som Gardasil 9 gav.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du är gravid eller planerar att bli gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta vaccin.

Gardasil 9 kan ges till kvinnor som ammar eller avser att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Gardasil 9 kan i någon mån tillfälligt påverka körförmågan eller användningen av maskiner (se avsnitt 4. "Eventuella biverkningar").

Gardasil 9 innehåller natriumklorid

Vaccinet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Gardasil 9 ges

Gardasil 9 ges som en injektion av din läkare eller sjuksköterska. Gardasil 9 är avsett för ungdomar och vuxna från 9 år och äldre.

Om du är 9 till och med 14 år vid det första injektionstillfället

Gardasil 9 kan ges enligt ett tvådosschema:

- Första injektionen: valfritt datum
- Andra injektionen: ges mellan 5 och 13 månader den första injektionen

Om den andra vaccindosen ges tidigare än 5 månader efter den första dosen ska en tredje dos alltid ges.

Gardasil 9 kan ges enligt ett tredosschema:

- Första injektionen: valfritt datum
- Andra injektionen: ges 2 månader efter den första injektionen (inte tidigare än en månad efter den första dosen)
- Tredje injektionen: ges 6 månader efter den första injektionen (inte tidigare än 3 månader efter den andra dosen)

Alla tre doser ska ges inom en ettårsperiod. Tala med läkaren om du vill ha mer information.

Om du är 15 år och äldre vid det första injektionstillfället

Gardasil 9 ska ges enligt ett tredosschema:

- Första injektionen: valfritt datum
- Andra injektionen: ges 2 månader efter den första injektionen (inte tidigare än en månad efter den första dosen)
- Tredje injektionen: ges 6 månader efter den första injektionen (inte tidigare än 3 månader efter den andra dosen)

Alla tre doser ska ges inom en ettårsperiod. Tala med läkaren om du vill ha mer information.

Det rekommenderas att personer som får en första dos av Gardasil 9 fullföljer vaccinationsserien med Gardasil 9.

Gardasil 9 ges som en injektion genom huden in i muskeln (helst muskeln i överarmen eller låret).

Om du har glömt en dos av Gardasil 9

Om du missar en planerad injektion bestämmer läkaren när du ska få den missade dosen. Det är viktigt att du följer läkarens eller sjuksköterskans anvisningar om återbesök för uppföljningsdoser. Om du glömmet eller inte kan återkomma till läkaren på avtalad tid, rådfråga läkaren. Om Gardasil 9 ges som första dos bör vaccinationsserien fullföljas med Gardasil 9, och inte något annat HPV-vaccin.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla vacciner kan även detta vaccin orsaka biverkningar, men alla behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma efter användning av Gardasil 9:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter): biverkningar vid injektionsstället (smärta, svullnad och rodnad) och huvudvärk.

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter): biverkningar vid injektionsstället (blåmärke, klåda), feber, trötthet, yrsel och illamående.

När Gardasil 9 gavs samtidigt med en boosterdos kombinerat difteri-, stelkramps-, kikhoste-[acellulärt, komponent] och polio-[inaktiverat]vaccin vid samma besök var det vanligare med svullnad vid injektionsstället.

Följande biverkningar har rapporterats med GARDASIL eller SILGARD och kan även förekomma efter användning av GARDASIL 9:

Svimning, ibland åtföljt av skakningar eller stelhet, har rapporterats. Även om svimningsepisoder är mindre vanliga bör patienter observeras under 15 minuter efter att de fått HPV-vaccin.

Allergiska reaktioner har rapporterats. Några av dessa reaktioner har varit allvarliga. Symtom kan vara andningssvårigheter, väsande andning, nässelutslag och/eller hudutslag.

Liksom för andra vacciner innefattar biverkningar som rapporterats under allmän användning följande: svullna körtlar (hals, armhåla eller ljumske); muskelsvaghet, onormala känsselförnimmelser, krypningar i armar, ben och överkropp, eller förvirring (Guillain-Barré syndrom, akut disseminerad encefalomyelit); kräkningar, ledsmärta, värkande muskler, ovanlig trötthet eller svaghet, frossa, allmän sjukdomskänsla, ökad risk för blödningar och blåmärken samt hudinfektioner på injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gardasil 9 ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Använd vaccinet före utgångsdatumet som anges på kartongen och på etiketten på sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vaccinet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är: höggradigt renat icke-infektiöst protein för följande typer av humant papillomvirus (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 och 58).

En dos (0,5 ml) innehåller cirka:

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

¹ Humant papillomvirus = HPV

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

³ Adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat-adjuvans (0,5 milligram Al).

Amorft aluminiumhydroxid/fosfat/sulfat är inkluderat i vaccinet som ett adjuvans. Adjuvans inkluderas för att förbättra immunförsvaret för vaccinet.

Övriga innehållsämnen är: natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsinnehåll

1 dos av Gardasil 9, injektionsvätska, suspension innehåller 0,5 ml.

Före omskakning kan Gardasil 9 se ut som en klar vätska med en vit fällning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.

Gardasil 9 finns i förpackningar med 1 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

France

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

Portugal

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Gardasil 9, injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

- Före omskakning kan Gardasil 9 se ut som en klar vätska med en vit fällning.
- Skaka om den förfyllda sprutan väl före användning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.
- Kontrollera suspensionen visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera vaccinet om det innehåller partiklar och/eller om det är missfärgat.
- Två nålar av olika längd medföljer i förpackningen, välj den nål som bäst lämpar sig för intramuskulär (i.m.) administrering med hänsyn till patientens storlek och vikt.
- Fäst nålen genom att vrida den medsols tills den sitter säkert på sprutan. Administrera hela dosen på brukligt sätt.
- Injicera omedelbart intramuskulärt (i.m.), företrädesvis i överarmens deltoidmuskel eller i lårets anterolaterala del.
- Vaccinet ska användas i levererat skick. Hela den rekommenderade vaccindosen ska användas.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.