

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension.

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

¹ Human papillomavirus = HPV.

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.

Klar væske med hvidt præcipitat (bundfald).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

Gardasil 9 skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Gardasil 9 kan administreres i overensstemmelse med et 2-dosisregime (0, 6-12 måneder) (se pkt. 5.1).

Den anden dosis skal administreres mellem 5 og 13 måneder efter den første dosis. Hvis den anden vaccinedosis administreres tidligere end 5 måneder efter den første dosis, skal en tredje dosis altid

administreres.

Gardasil 9 kan administreres i overensstemmelse med et 3-dosisregime (0, 2, 6 måneder). Den anden dosis skal administreres mindst en måned efter den første dosis, og den tredje dosis skal administreres mindst 3 måneder efter den anden dosis. Alle tre doser skal gives inden for en 1 årsperiode.

Personer på 15 år og ældre på første injektionstidspunkt

Gardasil 9 skal administreres i henhold til et 3-dosisregime (0, 2, 6 måneder).

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

Gardasil 9 skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

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

Behovet for en booster-dosis er ikke blevet fastlagt.

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

Forsøgspersoner, som tidligere er blevet vaccineret med et 3-dosis regime af kvadrivalent HPV-type 6, 11, 16 og 18 vaccine (Gardasil), herefter kaldet qHPV-vaccine, kan få 3 doser af Gardasil 9 (se pkt. 5.1). qHPV-vaccine var også kendt under navnet Silgard i nogle lande.

Pædiatrisk population (børn < 9 år)

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

Administration

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sikkerheden og immunogeniciteten hos personer, som har fået immunoglobulin eller produkter, der er

deriveret fra blod, i 3 måneder før vaccinationen, er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Anvendelse med andre vacciner

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

Brug sammen med hormonelle præventionsmidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af Gardasil 9 (se pkt. 5.1).

Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

Amning

Gardasil 9 kan bruges under amning.

I alt 92 kvinder ammede i vaccinationsperioden i de kliniske studier med Gardasil 9 hos kvinder i alderen 16 til 26 år. I studierne var vaccine immunogeniciteten sammenlignelig for ammende kvinder og kvinder, der ikke ammede. Derudover var bivirkningsprofilen for ammende kvinder sammenlignelig med profilen for kvinder i den generelle sikkerhedspopulation. Der blev ikke rapporteret om vaccinerelaterede alvorlige bivirkninger hos spædbørn, som blev ammet i vaccinationsperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af Gardasil 9 på menneskelig fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

A. Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

I et af disse kliniske studier, som inkluderede 1.053 raske unge i alderen 11 til 15 år, viste administration af den første dosis Gardasil 9 samtidig med en kombineret difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitis [inaktiveret] boostervaccine, at der blev rapporteret flere reaktioner på injektionsstedet (hævelser, erytem), hovedpine og pyreksi. De observerede forskelle var < 10%, og hos størstedelen af forsøgspersonerne blev bivirkningerne rapporteret som værende af let til moderat sværhedsgrad (se pkt. 4.5).

I et klinisk studie, som inkluderede 640 personer i alderen 27 til 45 år og 570 personer i alderen 16 til 26 år, som fik Gardasil 9, var sikkerhedsprofilen for Gardasil 9 sammenlignelig mellem de to aldersgrupper.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret med Gardasil 9, var reaktioner på injektionsstedet (84,8% af de vaccinerede inden for 5 dage efter et vaccinationsbesøg) og hovedpine (13,2% af de vaccinerede) inden for 15 dage efter et vaccinationsbesøg. Disse bivirkninger var som regel af let eller moderat sværhedsgrad.

B. Bivirkningstabel

Bivirkningerne er kategoriseret efter hyppighed i henhold til følgende konvention:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Kliniske studier

Tabel 1 viser de bivirkninger, som anses for at være som minimum sandsynligt forbundet med vaccination og er set hos modtagere af Gardasil 9 med en hyppighed på mindst 1,0% fra 7 kliniske studier (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 og 009, N=15.776 personer (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af de kliniske studier).

Erfaring efter markedsføring

Tabel 1 inkluderer også bivirkninger, som er indberettet spontant i forbindelse med brug af Gardasil 9 efter markedsføring i hele verden. Hyppighederne blev estimeret på basis af relevante kliniske studier.

Tabel 1: Bivirkninger efter administration af Gardasil 9 i kliniske studier og bivirkninger fra data efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Lymfadenopati*
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed*
	Ikke kendt	Anafylaktiske reaktioner*
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Synkope, nogle gange ledsaget af toniske-kloniske bevægelser*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	Opkastning*
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Urticaria*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi*, myalgi*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	På injektionsstedet: smerte, hævelse, erytem
	Almindelig	Pyreksi, træthed På injektionsstedet: pruritus, hæmatom
	Ikke almindelig	Asteni*, kulderystelser*, utilpashed*

*Bivirkninger indberettet i forbindelse med brug af Gardasil 9 efter markedsføring. Hyppigheden blev estimeret på basis af relevante kliniske studier. Hyppigheden er angivet som "Ikke kendt" for bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske studier.

qHPV vaccine

Tabel 2 inkluderer bivirkninger, som er blevet spontant indberettet ved brug af qHPV-vaccine efter godkendelse. Sikkerhedserfaringen efter markedsføring med qHPV-vaccine er relevant for Gardasil 9, da vaccinerne indeholder L1 HPV proteiner af 4 af de samme HPV-typer.

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

Tabel 2: Bivirkninger indberettet i forbindelse med brug af qHPV-vaccine efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke kendt	Cellulitis på injektionsstedet
Blod og lymfesystem	Ikke kendt	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet	Ikke kendt	Anafylaktoide reaktioner, bronkospasmer
Nervesystemet	Ikke kendt	Akut dissemineret encephalomyelitis, Guillain-Barrés syndrom

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

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

Indikationen for Gardasil 9 er baseret på:

- påvisning af effekten af qHPV-vaccinen til at forebygge persistente infektioner og sygdomme relateret til HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos piger og kvinder i alderen 16 til 45 år samt drenge og mænd i alderen 16 til 26 år.
- påvisning af ikke-inferiør immunogenicitet mellem Gardasil 9 og qHPV-vaccinen for HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos piger i alderen 9 til 15 år, kvinder og mænd i alderen 16 til 26 år; derfor kan det udledes, at effekten af Gardasil 9 mod persistente infektioner og sygdomme relateret til HPV-type 6, 11, 16 eller 18 er sammenlignelig med effekten af qHPV-vaccinen.
- påvisning af effekt mod persistente infektioner og sygdomme relateret til HPV-type 31, 33, 45, 52 og 58 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år, og
- påvisning af ikke-inferiør immunogenicitet mod Gardasil 9 HPV-typer hos drenge og piger i alderen 9 til 15 år, mænd i alderen 16 til 26 år og kvinder i alderen 27 til 45 år, sammenlignet med piger og kvinder i alderen 16 til 26 år.

Kliniske studier med Gardasil 9

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

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

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

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

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

Protokol 003 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos mænd i alderen 16 til 26 år og kvinder i alderen 16 til 26 år (N=2.515; 1.103 heteroseksuelle mænd [HM]; 313 mænd som har sex med mænd [MSM]; og 1.099 kvinder som fik Gardasil 9).

Protokol 004 evaluerede immunogeniciteten af Gardasil 9 hos kvinder i alderen 16 til 45 år (N=1.210: 640 kvinder i alderen 27 til 45 år og 570 kvinder i alderen 16 til 26 år).

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

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

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

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

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

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

Effekt af qHPV-vaccine mod HPV-type 6, 11, 16, 18

Effekt og langsigtet effektivitet af qHPV-vaccine mod HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterede sygdomsdepunkter er påvist i kliniske studier hos PPE (*Per Protocol Efficacy*)-populationen. PPE-populationen bestod af personer, som fik alle 3 vaccinationer med qHPV-vaccinen i basisstudiet inden for 1 år efter inklusion og ikke afveg i væsentlig grad fra studieprotokollen. De var desuden seronegative over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1, og blandt forsøgspersoner, der var 16 år og derover ved inklusionen i basisstudiet, bestod PPE-populationen af personer, der var PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) før dosis 1 til og med 1 måned efter dosis 3 (måned 7).

Hos kvinder på 16-26 år (N=20.541) var effekten mod HPV 16- og 18-relateret CIN2/3, AIS eller cervixcancer 98,2% (95% CI: 93,5; 99,8) baseret på opfølgning i 4 år (median 3,6 år); effekten mod HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede sygdomme var 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2) for CIN eller AIS, 100% (95% CI: 67,2; 100) for VIN2/3, 100% (95% CI: 55,4; 100) for VaIN2/3 og 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9) for kondylomer.

Hos kvinder på 24-45 år (N=3.817) var effekten mod HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persistent infektion, kondylomer, vulvale og vaginale læsioner, alle grader af CIN, AIS og cervixcancer 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Hos mænd på 16-26 år (N=4.055) var effekten mod HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede sygdomme 74,9% (95% CI: 8,8; 95,4) for AIN 2/3 (median varighed af opfølgning på 2,15 år), 100,0% (95% CI: -52,1; 100) for penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) 1/2/3 og 89,3% (95% CI: 65,3; 97,9) for kondylomer (median varighed af opfølgning på 4 år).

I det langsigtede, forlængede registerstudie med kvinder på 16-23 år (n = 2.121) blev ingen tilfælde af high grade CIN observeret i op til ca. 14 år. I dette studie blev varig beskyttelse statistisk påvist i ca. 12 år.

I langsigtede forlængelser af kliniske studier blev ingen tilfælde af high-grade intraepitelial neoplasi eller kondylomer observeret:

- gennem 10,7 år hos piger (n = 369) og 10,6 år hos drenge (n = 326) på 9-15 år på vaccinationstidspunktet (median opfølgning på henholdsvis 10,0 år og 9,9 år);
- gennem 11,5 år hos mænd (n = 917) på 16-26 år på vaccinationstidspunktet (median opfølgning på 9,5 år); og gennem 10,1 år hos kvinder (n = 685) på 24-45 år på vaccinationstidspunktet (median opfølgning på 8,7 år).

Bridging i immunogenicitet fra qHPV-vaccine til Gardasil 9 for HPV-type 6, 11, 16, 18

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

Der blev udført en statistisk analyse af ikke-inferioritet ved måned 7, som sammenlignede cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT'er blandt personer, som fik Gardasil 9 og personer, som fik Gardasil. Immunrespons målt som GMT for Gardasil 9 var ikke-inferiør over for immunresponser over for Gardasil (Tabel 3). I kliniske studier blev 98,2% til 100% af dem, som fik Gardasil 9, seropositive for antistoffer mod alle 9 vaccintyper ved måned 7 på tværs af alle de testede grupper. I Protokol 001 var GMT'er for HPV-6, -11, -16 og -18 sammenlignelige hos forsøgspersoner, som fik qHPV-vaccine eller Gardasil 9 i mindst 3,5 år.

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

POPULATION	Gardasil 9		qHPV-vaccine		Gardasil 9/ qHPV-vaccine	
	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	GMT Forhold	(95% CI) [#]
Anti-HPV 6						
Piger i alderen 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)
Kvinder i alderen 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) [¶]
Mænd i alderen 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						
Piger i alderen 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)
Kvinder i alderen 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) [¶]
Mænd i alderen 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						
Piger i alderen 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) [¶]
Kvinder i alderen 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) [¶]
Mænd i alderen 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						
Piger i alderen 9 til 15 år	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Kvinder i alderen 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) [¶]
Mænd i alderen 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-populationen bestod af personer, der fik alle 3 vaccinationer inden for et prædefineret interval af dage, ikke afveg fra studieprotokollen i større grad, opfyldte prædefinerede kriterier for intervallet mellem måned 6- og måned 7-besøget, var seronegative over for de(n) relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og blandt 16- til 26-årige kvinder var PCR-negative over for de(n) relevante HPV-type(r) før dosis 1 til og med én måned efter dosis 3 (måned 7).

[§]mMU=milli-Merck-enheder.

[¶]p-værdi<0,001.

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

CI=Konfidensinterval.

GMT=Geometriske middeltitre.

cLIA= Kompetitiv Luminex-baseret immunanalyse.

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

n=Antal personer der bidrog til analysen.

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

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

Gardasil 9 var effektiv til at forebygge HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret persistent infektion og sygdom (Tabel 4). Gardasil 9 reducerede også antallet af tilfælde af HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relaterede Pap-test abnormiteter, cervikale og eksterne genitale procedurer (dvs. biopsier) og cervikale definitive terapiprocedurer (Tabel 4).

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

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

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

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

n=Antal personer, der bidrog til analysen.

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

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

[#]Papanicolaou test.

CI=Konfidensinterval.

ASC-US=Atypiske pladeceller af ubestemt signifikans.

HR=Høj risiko.

*Antallet af personer med mindst et opfølgingsbesøg efter måned 7

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

^aDer blev ikke konstateret nogen tilfælde af cervikal cancer, VIN2/3, vulva- og vaginal cancer i PPE-populationen

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

Yderligere evaluering af effekten af Gardasil 9 mod vaccine-HPV-typerne

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

Effektevaluering af Gardasil 9 mod high-grade cervikale sygdomme forårsaget af vaccine-HPV-typerne i PPE

Effekten af Gardasil 9 mod CIN 2 og værre relateret til vaccine-HPV-typerne sammenlignet med qHPV-vaccine var 94,4% (95% CI 78,8; 99,0) med 2/5.952 *versus* 36/5.947 tilfælde. Effekten af Gardasil 9 mod CIN 3 relateret til vaccine-HPV-typerne sammenlignet med qHPV-vaccine var 100% (95% CI 46,3; 100,0) med 0/5.952 *versus* 8/5.947 tilfælde.

Virkning af Gardasil 9 mod cervikale biopsier og definitivt terapi relateret til vaccine-HPV-typerne i PPE

Effekten af Gardasil 9 mod cervikal biopsi relateret til vaccine-HPV-typerne sammenlignet med qHPV-vaccine var 95,9% (95% CI 92,7; 97,9) med 11/6.016 *versus* 262/6.018 tilfælde. Effekten af Gardasil 9 mod cervikal definitivt terapi (inklusive LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) eller konisering) relateret til vaccine-HPV-typerne sammenlignet med qHPV-vaccine var 90,7% (95% CI 76,3; 97,0) med 4/6.016 *versus* 43/6.018 tilfælde.

Langsigtede effektstudier

En undergruppe af forsøgspersoner følges i op til 10 til 14 år efter vaccination med Gardasil 9 for sikkerhed, immunogenicitet og beskyttelse mod kliniske sygdomme relateret til HPV-typerne i vaccinen.

I de langsigtede forlængelser af de kliniske studier Protokol 001 og 002 blev effektiviteten observeret i PPE-populationen. PPE-populationen bestod af personer, som:

- fik alle 3 vaccinationer inden for 1 år efter inklusion uden større afvigelser fra studieprotokollen.
- var seronegative over for den/de relevante vaccine-HPV-type(r) før dosis 1 og blandt kvinder i alderen 16 til 26 år, var PCR-negative over for den/de relevante vaccine-HPV-type(r) før dosis 1 og til og med en måned efter dosis 3 (måned 7).

I registreringsstudiet Protokol 001 sås ingen tilfælde af CIN high-grade relateret til vaccine-HPV-typer i 9,5 år efter dosis 3 (median opfølgingsperiode på 6,3 år) hos kvinder (n = 1.448) i alderen 16 til 26 år på vaccinationstidspunktet med Gardasil 9.

I forlængelsesstudiet Protokol 002 sås ingen tilfælde af high-grade intraepitelial neoplasi eller kondylomer i 11,0 år efter dosis 3 (median opfølgingsperiode på 10,0 år) hos piger (n = 872) og i 10,6 år efter dosis 3 (median opfølgingsperiode på 9,9 år) hos drenge (n = 262) i alderen 9 til 15 år på vaccinationstidspunktet med Gardasil 9. Incidensrater af persistente infektioner af 6-måneders varighed relateret til vaccine-HPV-typer hos piger og drenge observeret i løbet af studiet var henholdsvis 52,4 og 54,6 pr. 10.000 personår. Disse lå inden for de forventede incidensrater for vaccinerede kohorter med tilsvarende alder (baseret på resultater fra tidligere effektstudier med Gardasil 9 og qHPV-vaccine).

Immunogenicitet

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

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

Immunrespons over for Gardasil 9 ved måned 7

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

Gardasil 9 inducerede robuste anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 og anti-HPV 58 responser målt ved måned 7, i Protokol 001, 002, 004, 005, 007 og GDS01C/Protokol 009. I kliniske studier blev 99,2% til 100% af dem, som fik Gardasil 9, seropositive for antistoffer mod alle 9 vaccinetyper ved måned 7 på tværs af alle de testede grupper. GMT'er var højere hos piger og drenge end hos kvinder i alderen 16 til 26 år, og højere hos drenge end hos piger og kvinder. Som forventet for kvinder i alderen 27 til 45 år (Protokol 004) var de observerede GMT'er lavere end dem, som blev set hos kvinder i alderen 16 til 26 år.

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

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

I Protokol 003 var GMT'er for anti-HPV antistoffer ved måned 7 blandt drenge og mænd (HM) i alderen 16 til 26 år sammenlignelige med GMT'er for anti-HPV antistoffer blandt piger og kvinder i alderen 16 til 26 år for vaccine-HPV-typerne. Høj immunogenicitet hos MSM i alderen 16 til 26 år blev også observeret, selv om den var lavere end hos HM, lig den for qHPV-vaccine. I Protokol 020/GDS07C, var GMT'er for anti-HPV antistoffer ved måned 7 blandt drenge og mænd (HM) i alderen 16 til 26 år sammenlignelige med GMT'er for anti-HPV blandt drenge og mænd (HM) i alderen 16 til 26 år administreret med qHPV-vaccine for HPV 6, 11, 16 og 18. Disse resultater understøtter effekten af Gardasil 9 hos den mandlige population.

I Protokol 004 var GMT'er for anti-HPV antistoffer ved måned 7 hos kvinder i alderen 27 til 45 år ikke-inferiøre i forhold til GMT'er for anti-HPV antistoffer hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år for HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 med GMT-ratioer mellem 0,66 og 0,73. I en post hoc-analyse for HPV 6 og 11 var GMT-ratioerne henholdsvis 0,81 og 0,76. Disse resultater understøtter effekten af Gardasil 9 hos kvinder i alderen 27 til 45 år.

Persistens af immunrespons over for Gardasil 9

I den langsigtede opfølgingsforlængelse af de kliniske studier Protokol 001 og 002 blev der observeret persistent antistofrespons:

- i mindst 5 år hos kvinder på 16-26 år på tidspunktet for vaccination med Gardasil 9; afhængigt af HPV-type var 78 til 100% af forsøgspersonerne seropositive; effekten blev dog opretholdt hos alle forsøgspersoner uanset seropositivitetstatus for alle vaccine-HPV-typer under hele studiet (op til 67 måneder efter dosis 3, median opfølgingsperiode på 43 måneder efter dosis 3).
- i mindst 10 år hos piger og drenge på 9-15 år på tidspunktet for vaccination med Gardasil 9; afhængigt af HPV-type var 81 til 98% af forsøgspersonerne seropositive.

Evidens for anamnestic respons (immunologisk hukommelse)

Der er set evidens for anamnestic respons hos vaccinerede kvinder, der var seropositive over for relevante HPV-type(r) før vaccination. Desuden udviste kvinder (n = 150), som havde fået 3 doser Gardasil 9 i Protokol 001 og en dosis til udfordring af vaccinationen 5 år senere, et hurtigt og højt anamnestic respons, der var højere end de GMT'er for anti-HPV, der blev observeret 1 måned efter dosis 3.

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

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

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

Immunogenicitet hos hiv-inficerede forsøgspersoner

Der er ikke udført kliniske studier med Gardasil 9 hos hiv-inficerede personer.

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

Immunrespons over for Gardasil 9, når der anvendes et 2-dosisregime hos personer fra 9 til og med 14 år.

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

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

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

Hos piger og drenge, der fik 2 doser med 6 eller 12 måneders interval (+/- 1 måned), sås vedvarende antistofrespons til og med måned 36; afhængigt af HPV-type var 81% til 99% af de piger og drenge, der fik 2 doser med 6 måneders interval og 88% til 100% af de piger og drenge, der fik 2 doser med 12 måneders interval, seropositive. Ved måned 36 forblev GMT'er hos piger og drenge i alderen 9 til 14 år, der fik 2 doser med 6 måneders interval (+/- 1 måned), ikke-inferiør i forhold til GMT'er hos kvinder i alderen 16 til 26 år, der fik 3 doser Gardasil 9.

I et klinisk studie sås vedvarende antistofrespons i mindst 10 år hos piger i alderen 9 til 13 år, som havde fået 2 doser qHPV-vaccine.

Varighed af beskyttelse ved et 2-dosisregime af Gardasil 9 er ikke fastsat.

Graviditet

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

I løbet af den kliniske udvikling af Gardasil 9 rapporterede 2.586 kvinder (1.347 i Gardasil 9-gruppen *versus* 1.239 i qHPV-vaccinationsgruppen) mindst én graviditet. Typen af abnormiteter eller hyppigheden af graviditeter, som havde et negativt udfald, var sammenlignelig hos personer, som fik Gardasil 9 eller qHPV-vaccine, og konsistent med den almene befolkning (se pkt. 4.6).

Forebyggelse af juvenil recidiverende respiratorisk papillomatose (*juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JoRRP)*) ved vaccination af piger og kvinder i den fertile alder

JoRRP er forårsaget af infektioner i de øvre luftveje primært med HPV-type 6 og 11, som er erhvervet vertikalt (mor-til-barn) under fødslen. Observationsstudier i USA og Australien har vist, at indførelsen af qHPV-vaccinen siden 2006 har medført et fald i forekomsten af JoRRP på befolkningsniveau.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Et studie af toksicitet efter gentagne doser i rotter, som inkluderede en evaluering af enkelt-dosis toksicitet og lokal tolerance, viste ingen særlig risiko for mennesker.

Gardasil 9 administreret til hunrotter havde ingen indvirkning på parringsevne, fertilitet eller embryoets eller fosterets udvikling.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Borax
Vand til injektionsvæsker

Vedr. adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Stabilitetsdata indikerer, at vaccinenes komponenter er stabile i 96 timer, når den opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 40 °C eller i 72 timer, når den opbevares ved temperaturer på mellem 0 °C og 2 °C. Efter denne periode skal Gardasil 9 bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at hjælpe sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Stabilitetsdata indikerer, at vaccinenes komponenter er stabile i 96 timer, når den opbevares ved temperaturer på mellem 8 °C og 40 °C eller i 72 timer, når den opbevares ved temperaturer på mellem 0 °C og 2 °C. Efter denne periode skal Gardasil 9 bruges eller bortskaffes. Disse data er kun beregnet til at hjælpe sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

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

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

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

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

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

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

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/001
 EU/1/15/1007/002
 EU/1/15/1007/003
 EU/1/15/1007/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2015
 Dato for seneste fornyelse: 16. januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

BILAG II

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

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

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

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
USA

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension
human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml):

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

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
1 hætteglas (0,5 ml).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/001

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Gardasil 9 injektionsvæske
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MSD

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ DEN YDRE KARTON**
Fyldt injektionssprøjte med 2 kanyler, pakning med 1, 10

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) med 2 kanyler
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) med hver 2 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/002

EU/1/15/1007/003

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ DEN YDRE KARTON
Fyldt injektionssprøjte, pakning med 10**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml):

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

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1007/004

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Tekst på etiketten på den fyldte injektionssprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Gardasil 9 injektionsvæske
i.m.
human papillomavirusvaccine, 9-valent

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MSD

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension

human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet)

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

Gardasil 9 er blevet undersøgt hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år samt hos piger og kvinder i alderen 9 til 45 år.

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

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

Gardasil 9 kan ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

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

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

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

Gardasil 9 skal bruges i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Gardasil 9

Du eller dit barn må ikke få Gardasil 9, hvis du eller dit barn

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn:

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

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

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

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

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

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

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

Brug af anden medicin sammen med Gardasil 9

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

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

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

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

Graviditet og amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Gardasil 9 indeholder natriumchlorid.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Gardasil 9

Gardasil 9 gives som en injektion af din læge. Gardasil 9 er beregnet til unge og voksne fra 9-årsalderen og derover.

Hvis du er i alderen 9 til og med 14 år, når du får den første injektion

Gardasil 9 kan gives i henhold til et 2-dosisregime:

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

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

Gardasil 9 kan gives i henhold til et 3-dosisregime:

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 1 måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

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

Hvis du er over 15 år, når du får den første injektion

Gardasil 9 skal gives i henhold til et 3-dosisregime:

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 1 måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

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

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

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

Hvis du har glemt at tage en dosis Gardasil 9

Hvis du ikke får en planlagt dosis, vil din læge afgøre, hvornår du skal have den manglende dosis.

Det er vigtigt, at du følger din læges eller sygeplejerskens anvisninger angående besøgene for de opfølgende doser. Hvis du glemmer eller ikke er i stand til at gå til lægen på det planlagte tidspunkt, skal du spørge lægen til råds. Når Gardasil 9 gives som din første dosis, skal vaccinationsprogrammet fuldføres med Gardasil 9 og ikke en anden HPV-vaccine.

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

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan opstå efter brug af Gardasil 9:

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

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

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer): hævede lymfekirtler (hals, armhule eller lyske), nældefeber (urticaria), besvimelse, nogle gange ledsaget af rysten eller stivhed, opkastning; ledsmerter, ømme muskler, unormal træthedsfølelse eller svaghed, kulderystelser, en generel følelse af utilpashed.

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer): allergiske reaktioner.

Ikke kendt (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data): alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner).

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

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

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

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

Som med andre vacciner inkluderer rapporterede bivirkninger ved generel brug: muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkrop eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akut dissemineret encephalomyelitis); mere blødning eller lettere ved at få blå mærker end normalt samt hudinfektion ved injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gardasil 9 indeholder:

Aktivt stof: højtrenset ikke-infektiøst protein for hver af Human papillomavirus (HPV)-typerne (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

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

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

¹Human Papillomavirus = HPV

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

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

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

De øvrige indholdsstoffer i vaccinesuspensionen er: natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

1 dosis Gardasil 9 injektionsvæske, suspension indeholder 0,5 ml.

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

Gardasil 9 fås i en pakning med 1.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +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
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

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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 B.V.
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
dpoc_austria@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
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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 (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension:

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

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

Gardasil 9 er blevet undersøgt hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år samt hos piger og kvinder i alderen 9 til 45 år.

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

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

Gardasil 9 kan ikke forårsage HPV-relaterede sygdomme.

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

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

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

Gardasil 9 skal bruges i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Gardasil 9

Du eller dit barn må ikke få Gardasil 9, hvis du eller dit barn

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn:

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

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

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

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

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

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

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

Brug af anden medicin sammen med Gardasil 9

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

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

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

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

Graviditet og amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Gardasil 9 indeholder natriumchlorid

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Gardasil 9

Gardasil 9 gives som en injektion af din læge. Gardasil 9 er beregnet til unge og voksne fra 9-årsalderen og derover.

Hvis du er i alderen 9 til og med 14 år, når du får den første injektion

Gardasil 9 kan gives i henhold til et 2-dosisregime:

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

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

Gardasil 9 kan gives i henhold til et 3-dosisregime:

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 1 måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

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

Hvis du er over 15 år, når du får den første injektion

Gardasil 9 skal gives i henhold til et 3-dosisregime:

- Første injektion: på en valgt dato
- Anden injektion: 2 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 1 måned efter den første dosis)
- Tredje injektion: 6 måneder efter første injektion (ikke tidligere end 3 måneder efter den anden dosis)

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

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

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

Hvis du har glemt at tage en dosis Gardasil 9

Hvis du ikke får en planlagt dosis, vil din læge afgøre, hvornår du skal have den manglende dosis.

Det er vigtigt, at du følger din læges eller sygeplejerskens anvisninger angående besøgene for de opfølgende doser. Hvis du glemmer eller ikke er i stand til at gå til lægen på det planlagte tidspunkt, skal du spørge lægen til råds. Når Gardasil 9 gives som din første dosis, bør vaccinationsprogrammet fuldføres med Gardasil 9 og ikke en anden HPV-vaccine.

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

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan opstå efter brug af Gardasil 9:

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

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

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer): hævede lymfekirtler (hals, armhule eller lyske), nældefeber (urticaria), besvimelse, nogle gange ledsaget af rysten eller stivhed, opkastning; ledsmerter, ømme muskler, unormal træthedsfølelse eller svaghed, kulderystelser, en generel følelse af utilpashed.

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer): allergiske reaktioner.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data): alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner).

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

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

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

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

Som med andre vacciner inkluderer rapporterede bivirkninger ved generel brug: muskelsvaghed, unormale fornemmelser, prikken i arme, ben og overkrop eller forvirring (Guillain-Barrés syndrom, akut dissemineret encephalomyelitis); mere blødning eller lettere ved at få blå mærker end normalt samt hudinfektion ved injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på kartonen og sprøjteetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gardasil 9 indeholder:

Aktivt stof: højtopenset ikke-infektiøst protein for hver af Human papillomavirus (HPV)-typerne (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58).

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

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

¹Human Papillomavirus = HPV

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

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

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

De øvrige indholdsstoffer i vaccinesuspensionen er: natriumchlorid, histidin, polysorbat 80, borax og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

1 dosis Gardasil 9 injektionsvæske, suspension indeholder 0,5 ml.

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

Gardasil 9 fås i pakninger med 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +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

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

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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 B.V.
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
dpoc_austria@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
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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 (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Gardasil 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte:

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

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet) er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I 2014 blev akut dissemineret encephalomyelitis inkluderet som en bivirkning for qHPV (Gardasil) i afsnittet om bivirkninger efter markedsføring, da en årsagssammenhæng mellem qHPV og bivirkningen i det mindste var en rimelig mulighed, baseret på den tilgængelige dokumentation. På tidspunktet for markedsføringstilladelsen af 9HPV (Gardasil 9) blev der inkluderet en sætning i pkt. 4.8 i produktresuméet, som indikerede, at nogle bivirkninger blev indberettet spontant i forbindelse med brug af qHPV-vaccinen efter markedsføring og kan muligvis også ses efter markedsføring med Gardasil 9. Den sidste sætning var relevant, da erfaringen med brug af HPV9 var begrænset, eftersom vaccinerne indeholder L1 HPV-proteiner af fire af de samme HPV-typer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har løbende gennemgået tilfælde af akut dissemineret encephalomyelitis (ADEM). Under denne procedure blev det konkluderet, at gennemgangen ikke gav anledning til at rejse et nyt sikkerhedssignal.

På baggrund af de foreliggende data i indberetningerne og den omfattende analyse af erfaring efter markedsføring til dato finder PRAC, at den videnskabelige evidens ikke understøtter en årsagssammenhæng mellem human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet) og akut dissemineret encephalomyelitis (ADEM). På grundlag af dette er det blevet vedtaget at ændre i pkt. 4.8 i produktresuméet for at fjerne den sætning, der henviser til muligheden for at observere de samme bivirkninger for Gardasil og Gardasil 9.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet) skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder human papillomavirusvaccine, 9-valent (rekombinant, adsorberet), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.