

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Gardasil 9 stungulyf, dreifa.

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

9-gilt bóluefni gegn mannapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 6 L1 prótein <sup>2,3</sup>	30 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 11 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 16 L1 prótein <sup>2,3</sup>	60 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 18 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 31 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 33 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 45 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 52 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapíllomaveira <sup>1</sup> af gerð 58 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm

<sup>1</sup> Mannapíllomaveira = HPV.

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

<sup>3</sup> Aðsogað á myndlausan álhýdroxýfosfat súlfat ónæmisglæði (0,5 milligrömm Al).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Tær vökvi með hvítu botnfalli.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

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

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

Nota skal Gardasil 9 samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

Gefa má Gardasil 9 samkvæmt 2-skammta (0, 6 – 12 mánaða) áætlun (sjá kafla 5.1). Seinni skammtinn skal gefa 5 til 13 mánuðum eftir fyrri skammtinn. Ef seinni skammturinn er gefinn áður en 5 mánuðir eru liðnir frá fyrri skammti skal alltaf gefa þriðja skammt.

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

#### *Einstaklingar 15 ára og eldri við fyrstu bólusetningu*

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

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

Notkun Gardasil 9 skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

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

Þörfin fyrir örvunarskammt hefur ekki verið metin.

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

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

#### *Börn <9 ára*

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

#### Lyfjagjöf

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

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

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

### **4.3 Frábendingar**

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

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

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

Eins og við á um öll bóluefni í formi stungulyfja skyldi viðeigandi lækni meðferð ávallt vera til reiðu

ef upp koma sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð eftir að bóluefnið gefið.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

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

### Notkun samhliða öðrum bóluefnum

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

### Notkun samhliða hormónagetnaðarvörnum

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

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

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

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

### Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Gardasil 9.

Alls voru 92 konur með barn á brjósti á bólusetningartímabilinu í klínísku rannsóknunum með Gardasil 9 hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára. Í rannsóknunum var ónæmingargetan sambærileg hjá konum með barn á brjósti og konum sem ekki voru með barn á brjósti. Auk þess voru aukaverkanir sambærilegar hjá konum með börn á brjósti og konum í heildar öryggisþýðinu. Ekki var tilkynnt um neinar alvarlegar aukaverkanir tengdar bólusetningunni hjá ungbörnum sem voru á brjósti á bólusetningartímabilinu.

### Frjósemi

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### A. Samantekt á öryggi

Í 7 klínískum rannsóknum fengu einstaklingar Gardasil 9 á fyrsta degi rannsóknarinnar og svo u.þ.b. 2 og 6 mánuðum seinna. Öryggi var metið með því að nota tilkynningarspjöld í tengslum við bólusetningu (VRC) í 14 daga eftir hverja inndælingu Gardasil 9. Alls fengu 15.776 einstaklingar

(10.495 einstaklingar á aldrinum 16 til 26 ára og 5.281 unglingar á aldrinum 9 til 15 ára við upphaf rannsóknar) Gardasil 9. Fáir einstaklingar (0,1%) hættu þátttöku vegna aukaverkana.

Í einni af þessum klínísku rannsóknum, þar sem 1.053 heilbrigðir unglingar á aldrinum 11-15 ára tóku þátt, var oftár tilkynnt um viðbrögð frá stungustað (þrota, roða) ásamt höfuðverk og hita við gjöf á fyrsta skammti Gardasil 9 samhliða samsettu bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta [frumulaust, hlutar] og örvunarskammti af mænusóttarbóluefni [óvirkjad]. Mismunurinn sem fram kom var < 10% og hjá flestum einstaklingum voru aukaverkanirnar vægar eða miðlungs alvarlegar (sjá kafla 4.5).

Í klínískri rannsókn með 640 manns á aldrinum 27 til 45 ára og 570 á aldrinum 16 til 26 ára sem fengu Gardasil 9 var öryggi Gardasil 9 sambærilegt hjá aldurshópunum tveimur.

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

### B. Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu:

- Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )
- Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )
- Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

### Klínískar rannsóknir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir hjá þeim sem fengu Gardasil 9 og taldar eru a.m.k. hugsanlega tengjast bólusetningunni og komu fram að minnsta kosti með tíðninni 1,0% í 7 klínískum rannsóknum (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 og 009, N=15.776 einstaklingar) (sjá lýsingu á klínísku rannsóknunum í kafla 5.1).

### Reynsla eftir markaðssetningu

Tafla 1 tekur einnig til aukaverkana við notkun Gardasil 9 sem tilkynntar voru eftir markaðssetningu lyfsins á heimsvísu. Tíðniflokkar voru metnir eftir viðeigandi klínískum rannsóknum.

Tafla 1: Aukaverkanir eftir gjöf Gardasil 9 komu fram í klínískum rannsóknum og frá upplýsingum um aukaverkanir frá reynslu eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Eitlakvilli*
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmi*
	Tíðni ekki þekkt	Bráðafnæmisviðbrögð*
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Aðsvif stundum ásamt þankippahreyfingum (tonic clonic)*
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
	Sjaldgæfar	Uppköst*
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ofsakláði*
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Liðverkir*, vöðvaverkir*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Á stungustað: verkur, bólga, roði
	Algengar	Hiti, þreyta Á stungustað: kláði, mar
	Sjaldgæfar	Þróttleysi*, kuldahrollur*, lasleiki*

\*Aukaverkanir sem greint var frá eftir reynslu af notkun Gardasil 9 eftir markaðssetningu. Tíðniflokkar voru metnir eftir viðeigandi klínískum rannsóknum. Tíðni er flokkuð sem „Tíðni ekki þekkt“ fyrir tilvik sem ekki komu fram í klínísku rannsóknunum.

#### Fjörgild HPV-bóluefni (qHPV)

Tafla 2 tekur til reynslu af aukaverkunum sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu eftir að notkun á fjörgildu HPV-bóluefni var samþykkt. Reynsla af öryggi eftir markaðssetningu fjörgilds HPV-bóluefnis er sambærileg við Gardasil 9 þar sem bóluefnin innihalda L1 HPV-prótein af 4 sömu HPV-gerðunum.

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

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint var frá eftir markaðssetningu með fjörgildu HPV-bóluefni

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Tíðni ekki þekkt	Húðbeðsbólga á stungustað
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Sjálfrvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Bráðafnæmislík viðbrögð, berkjukrampi
Taugakerfi	Tíðni ekki þekkt	Bráð, dreifð heila- og mænubólga, Guillain-Barré heilkenni

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um tilvik ofskömmunar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

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

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

Ábending Gardasil 9 byggist á:

- sannprófun á virkni fjörgilds HPV-bóluefnis til þess að koma í veg fyrir viðvarandi sýkingu og sjúkdóm í tengslum við HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18 hjá konum á aldrinum 16 til 45 ára og körlum á aldrinum 16 til 26 ára.
- sannprófun á ekki síðri (non-inferior) ónæmingargetu milli Gardasil 9 og fjörgilda HPV-bóluefnisins fyrir HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18 hjá stúlkum á aldrinum 9 til 15 ára, konum og körlum á aldrinum 16 til 26 ára, af þessum sökum má álykta að virkni Gardasil 9 gegn viðvarandi sýkingu og sjúkdómi sem tengist HPV-gerðum 6, 11, 16 eða 18 sé sambærileg við virkni fjörgilda HPV-bóluefnisins.
- sannprófun á virkni gegn viðvarandi sýkingu og sjúkdómi sem tengist HPV-gerðum 31, 33, 45, 52 og 58 hjá stúlkum og konum á aldrinum 16 til 26 ára, og
- sannprófun á ekki síðri ónæmingargetu gegn HPV-gerðum Gardasil 9 hjá drengjum og stúlkum á aldrinum 9 til 15 ára, körlum á aldrinum 16 til 26 ára og konum á aldrinum 27 til 45 ára, samanborið við stúlkur og konur á aldrinum 16 til 26 ára.

#### Klínískar rannsóknir með Gardasil 9

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

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

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



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

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

Í Protocol 003 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá körlum á aldrinum 16 til 26 ára og konum á aldrinum 16 til 26 ára (N=2.515: 1.103 gagnkynhneigðum mönnum [HM], 313 körlum sem hafa kynmök við karla [MSM] og 1.099 konum sem fengu Gardasil 9).

Í Protocol 004 var ónæmingargeta Gardasil 9 metin hjá konum á aldrinum 16 til 45 ára (N=1.210: 640 konur á aldrinum 27 til 45 ára og 570 konur á aldrinum 16 til 26 ára).

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

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

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

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

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

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

### **Virkni fjörgilds HPV-bóluefnis gegn HPV-gerðum 6, 11, 16 og 18**

Sýnt var fram á virkni og langtímaáhrif fjörgilds bóluefnis gegn sjúkdómsendapunktum sem tengjast HPV 6, 11, 16 og 18 í klínískum rannsóknum hjá þeim sem fylgdu rannsóknaráætluninni. Þeir sem fylgdu rannsóknaráætluninni voru þeir sem höfðu fengið allar 3 bólusetningarnar með fjörgildu HPV-bóluefni í grunnrannsókninni innan árs frá upphafi rannsóknar án meiriháttar frávíka frá rannsóknaráætluninni, voru sermisneikvæðir gegn viðkomandi HPV-gerð (gerðir 6, 11, 16 og 18) fyrir 1. skammt og þeir sem voru 16 ára og eldri við upphaf grunnrannsóknarinnar og PCR-neikvæðir gegn viðkomandi HPV-gerð fyrir 1. skammt á fyrsta mánuði eftir 3. skammt (mánuður 7).

Virknir hjá konum 16 til 26 ára (N=20.541) gegn CIN2/3, AIS eða leghálskrabbameini sem tengist HPV 16 og 18 var 98,2% (95% CI: 93,5; 99,8) byggt á eftirfylgni í 4 ár (miðgildi 3,6ár); virkni gegn sjúkdómum sem tengjast HPV 6, 11, 16 eða 18 var 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2) fyrir CIN eða AIS, 100% (95% CI: 67,2; 100) fyrir VIN2/3, 100% (95% CI: 55,4; 100) fyrir VaIN2/3 og 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9) fyrir kynfæravörtur.

Virknir hjá konum 24 til 45 ára (N=3.817) gegn viðvarandi sýkingum, kynfæravörtum, vefjaskemmdum á sköpum og leggöngum, CIN á öllum stigum, AIS og leghálskrabbameini sem tengist HPV 6, 11, 16 og 18 var 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Virknir hjá 16 til 26 ára körlum (N=4.055) gegn sjúkdómum sem tengjast HPV 6, 11, 16 eða 18 var 74,9% (95% CI: 8,8; 95,4) fyrir AIN 2/3 (miðgildi eftirfylgni var 2,15 ár), 100,0% (95% CI: -52,1; 100) fyrir þekjufrumubreytingar í reðri/spöng/umhverfis endaparm (PIN, penile/perineal/perianal

intraepithelial neoplasia) 1/2/3 og 89,3% (95% CI: 65,3; 97,9) fyrir kynfæravörtur (miðgildi eftirfylgni var 4 ár).

Í langtíma framhaldsskráningarrannsókn hjá konum 16 til 23 ára (n=2.121) var ekki greint frá CIN á háu stigi í allt að 14 ár. Í rannsókninni var tölfræðilega sýnt fram á vernd í u.þ.b. 12 ár.

Í langtíma klínískum framhaldsrannsóknum var hvorki greint frá þekjufrumubreytingum á háu stigi né kynfæravörtum:

- í 10,7 ár hjá stúlkum (n=369) og 10,6 ár hjá drengjum (n = 326) 9 til 15 ára við bólusetningu, (miðgildi eftirfylgni 10,0 ár hjá stúlkum og 9,9 ár hjá drengjum)
- í 11,5 ár hjá körlum (n=917) 16 til 26 ára við bólusetningu (miðgildi eftirfylgni 9,5 ár); og 10,1 ár hjá konum (n=685) 24 til 45 ára við bólusetningu (miðgildi eftirfylgni 8,7 ár).

### **Virgni fjörgilds HPV-bóluefnis yfirfærð á Gardasil 9 fyrir HPV-gerðir 6, 11, 16 og 18**

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

Tölfræðileg greining á því hvort Gardasil 9 væri síðra en fjörgilt HPV bóluefni var gerð í mánuði 7 þar sem gerður var samanburður á cLIA HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18 GMT milli einstaklinga sem fengu Gardasil 9 og einstaklinga sem fengu Gardasil. Ónæmissvörun fyrir Gardasil 9 sem mæld var með GMT var ekki síðri en ónæmissvörun fyrir Gardasil (tafla 3). Í klínískum rannsóknum urðu 98,2% af 100% þeirra sem fengu Gardasil 9 sermisjákvæðir fyrir mótiefnum gegn öllum 9 bóluefnisgerðunum fyrir mánuð 7 í öllum hópum sem prófaðir voru. Í rannsóknaráætlun 001 var GMT fyrir HPV 6, 11, 16 og 18 sambærilegt hjá þeim sem fengu fjörgilt HPV-bóluefni og Gardasil 9 í a.m.k. 3,5 ár.

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

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

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

<sup>§</sup>mMU=milli-Merck einingar.

<sup>¶</sup>p-gildi <0,001.

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

CI=Öryggisbil.

GMT=Margfeldismeðaltalsmótefnastyrkur.

cLIA= Stofnasértæk Luminex ónæmismæling.

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

n = Fjöldi einstaklinga sem eiga hlut að greiningunni.

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

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

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

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

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

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

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

n = Fjöldi einstaklinga sem eiga hlut að greiningunni.

<sup>§</sup>Viðvarandi sýking greindist í sýnum frá tveimur eða fleiri samfelldum heimsóknum með 6 mánaða millibili (±1 mánaðar heimsóknargluggi).

<sup>¶</sup>Viðvarandi sýking greindist í sýnum frá þremur eða fleiri samfelldum heimsóknum með 6 mánaða millibili (±1 mánaðar heimsóknargluggi).

<sup>#</sup>Papanicolaou próf.

CI=Öryggisbil.

ASC-US = Afbrigðilegar flögufrumur af óljósu mikilvægi.

HR=Mikil áhætta.

\*Fjöldi einstaklinga með minnst eina eftirfylgniheimsókn eftir mánuð 7

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

<sup>a</sup>Engin tilvik leghálskrabbameins, VIN2/3, krabbameins í sköpum eða leggöngum greindust hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni.

<sup>†</sup>Keiluskurður með raflykkju (LEEP) eða keiluskurður (conisation).

### Viðbótarmat á virkni Gardasil 9 gegn HPV-bóluefnis gerðum

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

## **Mat á virkni Gardasil 9 gegn illkynja sjúkdómum í leghálsi af völdum HPV-bóluefnis gerðum hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni**

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

## **Áhrif Gardasil 9 gegn vefjasýni úr leghálsi og ákveðinni meðferð sem tengist HPV-bóluefnis gerðum hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni**

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

## **Langtíma rannsóknir á skilvirkni**

Undirhópi einstaklinga er fylgt eftir í 10 til 14 ár eftir bólusetningu með Gardasil 9 með tilliti til öryggis, ónæmingargetu og skilvirkni gegn sjúkdómum sem tengjast HPV gerðunum í bóluefninu.

Í langtíma framhaldsrannsóknunum úr klínisku rannsóknunum Protocol 001 og 002 var skilvirkni skoðuð hjá þýðinu sem fylgdi rannsóknaráætluninni. Þýðið sem fylgdi rannsóknaráætluninni samanstóð af einstaklingum:

- sem fengu allar 3 bólusetningarnar innan 1 árs frá skráningu, án meiriháttar frávik frá rannsóknaráætluninni
- sem voru sermisneikvæðir fyrir viðkomandi gerðum HPV-bóluefnis fyrir 1. skammt og meðal kvenna á aldrinum 16 til 26 ára, PCR-neikvæðar fyrir viðkomandi gerðum HPV-bóluefnis fyrir 1. skammt að einum mánuði eftir 3. skammt (7. mánuður).

Í Protocol 001 skráningarrannsókninni sáust engin tilvik CIN á háu stigi sem tengdust HPV-bóluefnis gerðum í 9,5 ár eftir 3. skammt (miðgildi eftirfylgni 6,3 ár) hjá konum (n=1.448) sem voru á aldrinum 16 til 26 ára þegar bólusetning með Gardasil 9 átti sér stað.

Í Protocol 002 framhaldsrannsókninni sáust engin tilvik af þekjufrumubreytingum á háu stigi eða kynfæravörtum í 11,0 ár eftir 3. skammt (miðgildi eftirfylgni 10,0 ár) hjá stúlkum (n=872) og í 10,6 ár eftir 3. skammt (miðgildi eftirfylgni 9,9 ár) hjá drengjum (n=262) sem voru á aldrinum 9 til 15 ára þegar bólusetning með Gardasil 9 átti sér stað. Nýgengishlutfall viðvarandi sýkinga í 6 mánuði sem tengjast HPV-bóluefnisgerðum sem komu fram meðan á rannsókninni stóð, var 52,4 á hver 10.000 manna hjá stúlkum og 54,6 hjá drengjum og var innan þeirra marka sem var að vænta fyrir nýgengishlutfall bólusettra á svipuðum aldri (samkvæmt niðurstöðum úr fyrri rannsóknum á verkun Gardasil 9 og fjörgildu HPV bóluefni).

## **Ónæmingargeta**

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

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

## **Ónæmissvörun við Gardasil 9 í mánuði 7**

Ónæmingargeta var mæld með (1) hlutfalli einstaklinga sem voru sermisjávæðir fyrir mótetnum gegn viðkomandi HPV-gerð bóluefnisins og (2) margfeldismeðaltalstítrum (GMT).

Gardasil 9 kallaði fram sterka mótetnasvörun gegn HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV

33, HPV 45, HPV 52 og HPV 58 sem mæld var í mánuði 7, í Protocol 001, 002, 004, 005, 007 og GDS01C/Protocol 009. Í klínískum rannsóknum urðu 99,2% af 100% þeirra sem fengu Gardasil 9 sermisjávæðir fyrir mótefnum gegn öllum 9 bóluefnisgerðunum fyrir mánuð 7 í öllum hópum sem prófaðir voru. Margfeldismeðaltalstíttar voru hærri hjá stúlkum og drengjum heldur en hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára og hærri hjá drengjum en stúlkum og konum. Eins og búast má við hjá konum á aldrinum 27 til 45 ára (Protocol 004) var GMT læga en hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára.

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

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

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

Í Protocol 004 var margfeldismeðaltal mótefnastyrks gegn HPV í mánuði 7 hjá konum á aldrinum 27 til 45 ára ekki síðra en margfeldismeðaltal mótefnastyrks gegn HPV hjá stúlkum og konum á aldrinum 16 til 26 ára fyrir HPV gerðir 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 með GMT hlutfall á bilinu 0,66 og 0,73. Í eftiragreiningu fyrir HPV gerð 6 var GMT hlutfall 0,81 og 0,76 fyrir gerð 11. Þessar niðurstöður styðja verkun Gardasil 9 hjá konum á aldrinum 27 til 45 ára.

### **Varanleiki ónæmissvars við Gardasil 9**

Við langtíma framlengda eftirfylgni klínískra rannsóknáætlana 001 og 002 kom fram varanleiki mótefnasvörunar:

- í a.m.k. 5 ár hjá konum sem voru 16 til 26 ára við bólusetningu með Gardasil 9, 78 til 100% voru sermisjávæðar, háð HPV gerð; hins vegar hélst virkni óbreytt hjá öllum einstaklingum óháð hlutfalli sermisjávæðra fyrir allar HPV bóluefnisgerðir allt til loka rannsóknarinnar (allt að 67 mánuði eftir þriðja skammt; miðgildi fyrir eftirfylgnitímabil 43 mánuðir eftir þriðja skammt).
- í a.m.k. 10 ár hjá stúlkum og drengjum sem voru 9 til 15 ára við bólusetningu með Gardasil 9, 81 til 98% voru sermisjávæð, háð HPV gerð.

### **Vísbendingar um örvaða ónæmissvörun (ónæmissvörun) (ónæmissvörun)**

Vísbendingar um örvaða ónæmissvörun sást hjá bólusettum konum sem voru sermisjávæðar fyrir viðkomandi HPV gerð(um) fyrir bólusetningu. Að auki sýndu konur (n=150) sem fengu 3 skammta af Gardasil 9 í Protocol 001 og ögrunarskammt 5 árum síðar, skjóta og sterka ónæmissvörun sem var meiri en margfeldismeðaltalstyrkur mótefna gegn HPV sem sást 1 mánuði eftir 3. skammt.

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

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

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

### **Virgni hjá HIV-smituðum einstaklingum**

Engin klínísk rannsókn með Gardasil 9 hefur verið gerð hjá HIV-smituðum einstaklingum.

Rannsókn var gerð á öryggi og ónæmingargetu fjörgilds HPV-bóluefnis hjá 126 HIV-smituðum einstaklingum á aldrinum 7 til 12 ára með upphafsgildi  $CD4\% \geq 15$  og eftir a.m.k. 3 mánaða öfluga andretroveirumeðferð (HAART) hjá þeim sem voru með  $CD4\% < 25$  (þar af fengu 96 fjörgilt HPV-bóluefni). Mótefnavinging gegn öllum fjórum mótefnavökunum varð hjá meira en 96% einstaklinga. Margfeldismeðaltal þéttni (GMT) var aðeins lægra en hjá þeim sem voru á sama aldri og ekki með HIV-smit í öðrum rannsóknum. Klínískt gildi lægri svörunar er ekki þekkt. Öryggi var svipað og hjá þeim sem voru ekki með HIV-smit í öðrum rannsóknum. Bólusetningin hafði ekki áhrif á  $CD4\%$  eða HIV RNA í plasma.

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

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

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

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

Hjá stúlkum og drengjum sem fengu 2 skammta með 6- eða 12 mánaða millibili (+/- 1 mánuður), var sýnt fram á varanleika mótefnasvörunar eftir 36 mánuði, háð HPV gerð, 81% til 99% stúlkna og drengja sem fengu 2 skammta með 6-mánaða millibili og 88% til 100% stúlkna og drengja sem fengu 2 skammta með 12-mánaða millibili voru sermisjónkvæð. Í 36. mánuði hélst GMT hjá stúlkum og drengjum á aldrinum 9 til 14 ára sem fengu 2 skammta með 6-mánaða millibili (+/- 1 mánuður) ekki lakari en GMT hjá konum á aldrinum 16 til 26 ára sem fengu 3 skammta af Gardasil 9.

Í klínískri rannsókn hefur verið sýnt fram á varanleika mótefnasvörunar í a.m.k. 10 ár hjá stúlkum á aldrinum 9 til 13 ára sem fengu 2 skammta af fjörgildu HPV-bóluefni.

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

### **Meðgangi**

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



Í klíniska þróunarferlinu fyrir Gardasil 9 tilkynntu 2.586 konur (1.347 í Gardasil 9 hópnum á móti 1.239 í fjörgilda HPV-bóluefnishópnum) um a.m.k. eina þungun. Tegundir frávika eða hlutfall þungana sem reiddi illa af hjá einstaklingum sem fengu Gardasil 9 eða fjörgilt HPV-bóluefni voru sambærilegar og í samræmi við það sem almennt gerist (sjá kafla 4.6).

### **Forvörn gegn endurteknu totuæxlageri í öndunarfærum sem kemur fram á barnsaldri með bólusetningu stúlkna og kvenna sem geta orðið þungaðar**

Endurtekið totuæxlager í öndunarfærum sem kemur fram á barnsaldri er af völdum sýkingar í efri öndunarvegi, aðallega af HPV af gerð 6 og 11, sem smitast milli kynslóða (frá móður til barns) í fæðingu. Áhorfsrannsóknir í Bandaríkjunum og Ástralíu hafa sýnt fram á að með tilkomu fjörgिल्s HPV-bóluefnis frá árinu 2006 hefur orðið fækkun á tilfellum endurtekins totuæxlagers í öndunarfærum sem kemur fram á barnsaldri hjá almenningi.

### **5.2 Lyfjahlvörð**

Á ekki við.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Histidín  
Pólýsorbit 80  
Bórax  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

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

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

### Gardasil 9 stungulyf, dreifa:

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

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

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

Upplýsingar um stöðugleika gefa til kynna að bóluefnisþættirnir séu stöðugir í 96 klukkustundir þegar bóluefnið er geymt við hitastig frá 8°C til 40°C eða í 72°klukkustundir þegar bóluefnið er geymt við hitastig frá 0°C til 2°C. Í lok þessa tímabils skal nota eða farga Gardasil 9. Þessar upplýsingar eru eingöngu ætlaðar til að leiðbeina heilbrigðisstarfsfólki ef um tímabundið frávik á hitastigi er að ræða.

### Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

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

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

Upplýsingar um stöðugleika gefa til kynna að bóluefnisþættirnir séu stöðugir í 96 klukkustundir þegar bóluefnið er geymt við hitastig frá 8°C til 40°C eða í 72°klukkustundir þegar bóluefnið er geymt við hitastig frá 0°C til 2°C. Í lok þessa tímabils skal nota Gardasil 9 eða farga því. Þessar upplýsingar eru eingöngu ætlaðar til að leiðbeina heilbrigðisstarfsfólki ef um tímabundið frávik á hitastigi er að ræða.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

### Gardasil 9 stungulyf, dreifa:

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

### Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Gardasil 9 stungulyf, dreifa:

- Áður en Gardasil 9 er hrist getur það litið út sem tær vökvi með hvítu botnfalli.
- Hristið vel fyrir notkun til að útbúa dreifu. Eftir að hafa verið hrist vandlega er það hvítur, ógagnsær vökvi.
- Skoðið dreifuna sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist mislitað.
- Dragið 0,5 ml skammt af bóluefninu úr stakskammta hettuglasinu með sæfðri nál og sprautu.

- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst í axlarvöðva upphandleggs eða hliðlægt framan á lærvöðva.
- Nota skal bóluefnið eins og það kemur fyrir. Nota skal allan ráðlagðan skammt bóluefnisins.

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

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

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

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 2015.  
 Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. janúar 2020.

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

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

## **VIÐAUKI II**

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

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

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**



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

**1. HEITI LYFS**

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

**2. VIRK(T) EFNI**

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

aðsogað á myndlaust álhýdroxýfosfatsúlfat (0,5 mg Al)

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, bórax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

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

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

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

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1007/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Gardasil 9 stungulyf  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur (0,5 ml)

**6. ANNAÐ**

MSD

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

**1. HEITI LYFS**

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

**2. VIRK(T) EFNI**

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

aðsogað á myndlaust álhýdroxýfosfatsúlfat (0,5 mg Al)

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, bórax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Stungulyf, dreifa**

1 áfyllt sprauta (0,5 ml) með 2 nálum

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

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva.

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

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

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
ÁLETRUN Á YTRI ÖSKJU  
Áfyllt sprautu, þakning með 10 einingum**

**1. HEITI LYFS**

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

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml):

HPV af gerð 6 L1 prótein	30 µg
HPV af gerð 11 og 18 L1 prótein	40 µg
HPV af gerð 16 L1 prótein	60 µg
HPV af gerð 31, 33, 45, 52 og 58 L1 prótein	20 µg

aðsogað á myndlaust álhýdroxýfosfatsúlfat (0,5 mg Al)

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: Natríumklóríð, histidín, pólýsorbat 80, bórax, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, dreifa

10 áfylltar sprautur (0,5 ml)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva.

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1007/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**  
**Áletrun á merkimiða áfylltrar sprautu**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur (0,5 ml)

**6. ANNAÐ**

MSD



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Gardasil 9 stungulyf, dreifa

9-gilt bóluefni gegn mannapapillomaveiru (raðbrigði, aðsogað)

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

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

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

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

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

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

Gardasil 9 hefur verið rannsakað hjá körlum á aldrinum 9 til 26 ára og konum á aldrinum 9 til 45 ára.

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

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

Gardasil 9 getur ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

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

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

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

Gardasil 9 skal notað samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum.

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

### Ekki má nota Gardasil 9 ef þú eða barnið þitt

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

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

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

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

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

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

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Gardasil 9

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

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

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

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

### Meðganga og brjóstagið

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

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

### Akstur og notkun véla

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

### **Gardasil 9 inniheldur natríumklóríð**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Gardasil 9**

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

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

Gardasil 9 má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun:

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

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

Gardasil 9 má einnig gefa samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

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

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

#### **Ef þú ert 15 ára eða eldri við fyrstu bólusetningu**

Gardasil 9 skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

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

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

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

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

#### **Ef gleymist að nota einn skammt af Gardasil 9**

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

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

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Gardasil 9:

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

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

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): bólgur kirtlar (í hálsi, handarkrika eða nára), ofsakláði, yfirlíð stundum með skjálfta eða stífni, uppköst; liðverkir, vöðvaverkir, óeðlileg þreyta eða þróttleysi, kuldaþrollur, almenn vanlíðan.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofnæmisviðbrögð.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð).

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

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

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

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð. Sum þessara viðbragða hafa reynst alvarleg. Einkenni geta verið öndunarerfiðleikar og hvæsandi öndun.

Eins og á við um önnur bólefni eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við almenna notkun m.a.: vöðvaslappleiki, óeðlileg skynjun, náladofi í handleggjum, fótum og efri hluta líkamans eða ringlun (Guillain-Barré heilkenni, bráð, dreifð heila- og mænuþólga), minna þarf til að valda blæðingu eða marblettum og húðsýking á stungustað.

**Tilkynning aukaverkana**

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

**5. Hvernig geyma á Gardasil 9**

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Gardasil 9 inniheldur**

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

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

Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 6 L1 prótein <sup>2,3</sup>	30 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 11 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 16 L1 prótein <sup>2,3</sup>	60 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 18 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 31 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 33 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 45 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 52 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 58 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm

<sup>1</sup>Mannapapillomaveira = HPV

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

<sup>3</sup>aðsogað á myndlausan álhýdroxýfosfat súlfat ónæmisglæði (0,5 milligrömm Al).

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

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

### Lýsing á útliti Gardasil 9 og pakkningastærðir

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

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

Gardasil 9 fæst í pakkningu með 1 einingu.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 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

**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

**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

**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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

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

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

---

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

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

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



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

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

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

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

Gardasil 9 hefur verið rannsakað hjá körlum á aldrinum 9 til 26 ára og konum á aldrinum 9 til 45 ára.

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

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

Gardasil 9 getur ekki valdið HPV-tengdum sjúkdómum.

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

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

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

Gardasil 9 skal notað samkvæmt opinberum viðmiðunarreglum.

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

### Ekki má nota Gardasil 9 ef þú eða barnið þitt

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

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

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

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

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

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

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Gardasil 9

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

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

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

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

### Meðganga og brjóstagið

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

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

### Akstur og notkun véla

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

### **Gardasil 9 inniheldur natríumklóríð**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Gardasil 9**

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

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

Gardasil 9 má gefa samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun:

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

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

Gardasil 9 má einnig gefa samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

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

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

#### **Ef þú ert 15 ára eða eldri við fyrstu bólusetningu**

Gardasil 9 skal gefið samkvæmt þriggja skammta bólusetningaráætlun:

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

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

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

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

#### **Ef gleymist að nota einn skammt af Gardasil 9**

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

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

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Gardasil 9:

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

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

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): bólgur kirtlar (í hálsi, handarkrika eða nára), ofsakláði, yfirlíð stundum með skjálfta eða stífni, uppköst; liðverkir, vöðvaverkir, óeðlileg þreyta eða þróttleysi, kuldaheillur, almenn vanlíðan.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofnæmisviðbrögð.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð).

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

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

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

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð. Sum þessara viðbragða hafa reynst alvarleg. Einkenni geta verið öndunarerfiðleikar og hvæsandi öndun.

Eins og á við um önnur bóluefni eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við almenna notkun m.a.: vöðvaslappleiki, óeðlileg skynjun, náladofi í handleggjum, fótum og efri hluta líkamans eða ringlun (Guillain-Barré heilkenni, bráð, dreifð heila- og mænuþólga), minna þarf til að valda blæðingu eða marblettum og húðsýkingu á stungustað.

### **Tilkynning aukaverkana**

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

## **5. Hvernig geyma á Gardasil 9**

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Gardasil 9 inniheldur**

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

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

Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 6 L1 prótein <sup>2,3</sup>	30 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 11 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 16 L1 prótein <sup>2,3</sup>	60 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 18 L1 prótein <sup>2,3</sup>	40 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 31 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 33 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 45 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 52 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm
Mannapapillomaveira <sup>1</sup> af gerð 58 L1 prótein <sup>2,3</sup>	20 míkrógrömm

<sup>1</sup>Mannapapillomaveira = HPV

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

<sup>3</sup>aðsogað á myndlausan álhýdroxýfosfat súlfat ónæmisglæði (0,5 milligrömm Al).

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

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

### Lýsing á útliti Gardasil 9 og pakkningastærðir

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**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

**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

**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

**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

**Latvija**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

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

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

---

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Gardasil 9 stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu:

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

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

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**



## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir 9-gilt bóluefni gegn mannþapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað) eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Árið 2014 var aukaverkuninni um bráða, dreifða heila- og mænubólgu bætt við fyrir fjörgilt HPV (Gardasil) eftir markaðssetningu samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum en talið var að orsakasamband milli fjörgilds HPV og aukaverkunarinnar væri a.m.k. raunhæfur möguleiki. Þegar markaðsleyfi fékkst fyrir 9HPV (Gardasil 9) var setning í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs höfð með til að benda á að sumar aukaverkanir sem tilkynntar voru við notkun eftir markaðssetningu fjörgilds HPV bóluefnis, gætu einnig komið fram við notkun Gardasil 9 eftir markaðssetningu. Þessi nýja setning var viðeigandi þegar notkun eftir markaðssetningu HPV 9 var takmörkuð þar sem bóluefnin innihalda L1 HPV-prótein af 4 sömu HPV-gerðunum.

Markaðsleyfishafinn hefur fylgst stöðugt með tilvikum bráðrar, dreifðrar heila- og mænubólgu. Niðurstaða þessarar eftirfylgni er að ekkert nýtt hefur komið fram varðandi öryggi.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga úr tilkynningum og yfirgripsmiklum greiningum á reynslu eftir markaðssetningu fram til þessa, telur PRAC að vísindalegar sannanir styðji ekki orsakasamband milli 9-gilds bóluefnis gegn mannþapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað) og bráðrar, dreifðrar heila- og mænubólgu. Á grundvelli þessa er samþykkt breyting á kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs, um að fjarlægja setninguna sem vísar til þess möguleika að fá sömu aukaverkanir af Gardasil og Gardasil 9.

PRAC hefur komist að þeirri niðurstöðu að lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda 9-gilt bóluefni gegn mannþapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað) skuli uppfærðar í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

### Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir 9-gilt bóluefni gegn mannþapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað) telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur 9-gilt bóluefni gegn mannþapíllomaveiru (raðbrigði, aðsogað), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.