

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 30 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 60 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 31 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 33 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 45 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 52 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 58 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup>Humant Papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup>Adsorbert på amorft aluminium hydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,5 milligram Al).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon  
Klar væske med hvitt bunnfall.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

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

Bruken av Gardasil 9 bør følge offentlige anbefalinger.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Den primære vaksinasjonsplanen består av 3 separate doser på 0,5 ml administrert i henhold til følgende plan: 0, 2, 6 måneder.

Hvis det er nødvendig med en alternativ vaksinasjonsplan bør den andre dosen administreres minst én måned etter den første dosen og den tredje dosen bør administreres minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene bør gis innenfor en periode på ett år.

Behovet for en boosterdose er ennå ikke fastslått.

Det anbefales at personer som får en første dose med Gardasil 9 fullfører 3-dose vaksinasjonsplanen med Gardasil 9 (se pkt. 4.4)

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

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

#### *Pediatrisk populasjon (barn < 9 år)*

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

#### *Kvinner $\geq 27$ år*

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

### Administrasjonsmåte

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

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

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

## 4.3 Kontraindikasjoner

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

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

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Beslutningen om å vaksinere en person bør ta i betraktning risikoen for tidligere HPV-eksponering og den potensielle nytte av vaksinasjon.

Som med alle injiserbare vaksiner må hensiktsmessig medisinsk behandling alltid være for hånden i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter at vaksinen er gitt.

Synkope (besvimelse), iblant forbundet med å falle, kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinering, spesielt hos ungdom som en psykisk reaksjon på injeksjonen. Dette kan ledsages av en rekke nevrologiske tegn som forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i

ben og armer under restitusjon. Vaksinerte personer skal derfor observeres i ca. 15 minutter etter vaksinerings. Det er viktig at det foreligger prosedyrer for å forhindre skade fra besvimelser.

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

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

Vaksinen vil bare beskytte mot sykdommer som er forårsaket av HPV-typene som vaksinen er rettet mot (se pkt. 5.1). Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

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

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

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

Personer med svekket immunrespons, enten det er på grunn av potent immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, humant immunsviktivirus (HIV) infeksjon eller av andre årsaker, kan ha redusert respons på vaksinen.

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

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

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

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Sikkerhet og immunogenisitet hos personer som har fått immunglobuliner eller blodprodukter i løpet av de siste 3 månedene før vaksinasjon er ikke studert i kliniske studier.

##### Bruk sammen med andre vaksiner

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

pkt. 4.8).

#### Bruk sammen med hormonelle prevensjonsmidler

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

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

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

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

#### Amming

Gardasil 9 kan brukes under amming.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Gardasil 9 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av effektene som er nevnt i pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### A. Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

I 7 kliniske studier ble Gardasil 9 administrert på inklusjonsdagen og omtrent 2 og 6 måneder senere. Sikkerheten ble evaluert ved bruk av et "rapporteringskort for vaksiner" (VRC) til overvåking i 14 dager etter hver injeksjon av Gardasil 9. I alt 15 776 personer (10 495 personer i alderen 16 til 26 år og 5281 ungdommer i alderen 9 til 15 år ved inklusjon) fikk Gardasil 9. Få personer (0,1 %) avbrøt studien på grunn av bivirkninger.

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

## B. Liste over bivirkninger i tabellform

### Kliniske studier

Bivirkninger som ble vurdert til å være minst muligens relatert til vaksinasjon er kategorisert etter frekvens.

Hyppighet er rapportert som:

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

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

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

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

### Erfaring etter markedsføring

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

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer: Cellulitt ved injeksjonsstedet.

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

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

Nevrologiske sykdommer: Akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barré-syndrom, synkope, noen ganger ledsaget av tonisk-kloniske bevegelser.

Gastrointestinale sykdommer: Oppkast.

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

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

Det er ikke rapportert noen tilfeller av overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

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

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

Indikasjonen for Gardasil 9 er basert på:

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

#### Kliniske studier for qHPV-vaksine

### **Effekt hos kvinner og menn fra 16 til 26 år**

Effekten ble vurdert i 6 placebokontrollerte, dobbeltblindete, randomiserte kliniske fase II- og fase III-studier som vurderte 28 413 personer (20 541 jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år, og 4055 gutter og menn i alderen 16 til 26 år). qHPV-vaksinen var effektiv i reduksjon av insidensen av CIN (alle grader, inkludert CIN 2/3), AIS; kjønnsvorter, VIN 2/3 og VaIN 2/3 relatert til HPV-typene 6, 11, 16 eller 18, som finnes i vaksinen, hos de jentene og kvinnene som var PCR-negative og seronegative ved baseline (tabell 2). qHPV-vaksinen var effektiv i reduksjon av insidensen av kjønnsvorter relatert til

HPV-typene 6 og 11, som finnes i vaksinen, hos gutter og menn som var PCR-negative og seronegative ved baseline. Det ble ikke vist effekt mot penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) grad 1/2/3 eller penil/perineal/perianal kreft da antall tilfeller var utilstrekkelig til å oppnå statistisk signifikans (tabell 2). qHPV-vaksinen var effektiv i reduksjon av insidensen av anal intraepitelial neoplasi (AIN), grad 2 og 3 relatert til HPV-typene 6, 11, 16 og 18, som finnes i vaksinen, hos gutter og menn som var PCR-negative og seronegative ved baseline (tabell 2).

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

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

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

<sup>†</sup>Analysene av de kombinerte studiene var prospektivt planlagt og omfattet bruk av de samme inklusjonskriteriene.

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

KI = Konfidensintervall.

### Effekt hos kvinner fra 24 til 45 år

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

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

## Langtidsstudier av effekt

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

Vedvarende antistoffrespons er observert i 8 år hos ungdommer som var 9-15 år da de ble vaksinert, 9 år hos kvinner som var 16-23 år da de ble vaksinert, 6 år hos menn som var 16-23 år da de ble vaksinert og kvinner som var 24-45 år da de ble vaksinert.

Klinisk beskyttelse er observert hos alle personene (inkludert de som var seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18)- Ingen tilfeller av HPV-sykdommer ble observert etter en oppfølging på ca. 6,9 år hos jenter som var 9-15 år da de ble vaksinert, 6,5 år hos gutter som var 9-15 år da de ble vaksinert, 8 år hos kvinner som var 16-23 år da de ble vaksinert, 6 år hos menn som var 16-26 år da de ble vaksinert og kvinner som var 24-45 år da de ble vaksinert.

## Effekt hos personer med HIV-infeksjon

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

### Kliniske studier med Gardasil 9

Effekt og/eller immunogenisitet med Gardasil 9 er vurdert i 7 kliniske studier. Kliniske studier som vurderer effekten av Gardasil 9 mot placebo var ikke forsvarlig fordi HPV-vaksinasjon er anbefalt og implementert i mange land for beskyttelse mot HPV-infeksjon og sykdom.

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

Effekt mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18 ble primært vurdert ved bruk av en "bridging" strategi (målt med Geometriske middelverdititre [GMT]) av Gardasil 9, sammenlignet med qHPV-vaksinen (Protokoll 001 og GDS01C/Protokoll 009).

I pivotalstudien Protokoll 001, ble effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 vurdert, sammenlignet med qHPV-vaksinen hos kvinner fra 16 til 26 år (N = 14 204, 7099 fikk Gardasil 9, 7105 fikk qHPV-vaksine).

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

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

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

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

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

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

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

En statistisk analyse av "non-inferiority" ble utført i måned 7 og sammenlignet cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT mellom personer som fikk Gardasil 9 og personer som fikk Gardasil. Immunresponser, målt med GMT, for Gardasil 9 var "non-inferior" i forhold til immunresponsene for Gardasil (tabell 3). I kliniske studier ble 99,6 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetypene i måned 7 i alle grupper som ble testet.

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

| POPULASJON         | Gardasil 9     |                                          | qHPV-vaksine   |                                          | Gardasil 9/<br>qHPV-vaksine |                           |
|--------------------|----------------|------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|                    | N<br>(n)       | GMT<br>(95 % KI)<br>mMU <sup>§</sup> /ml | N<br>(n)       | GMT<br>(95 % KI)<br>mMU <sup>§</sup> /ml | GMT<br>Ratio                | (95 % KI)                 |
| <b>Anti-HPV 6</b>  |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år        | 300<br>(273)   | 1679,4<br>(1518,9, 1856,9)               | 300<br>(261)   | 1565,9<br>(1412,2, 1736,3)               | 1,07                        | (0,93, 1,23)              |
| 16 til 26 år       | 6792<br>(3993) | 893,1<br>(871,7, 915,1)                  | 6795<br>(3975) | 875,2<br>(854,2, 896,8)                  | 1,02                        | (0,99, 1,06) <sup>¶</sup> |
| <b>Anti-HPV 11</b> |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år        | 300<br>(273)   | 1315,6<br>(1183,8, 1462,0)               | 300<br>(261)   | 1417,3<br>(1274,2, 1576,5)               | 0,93                        | (0,80, 1,08)              |
| 16 til 26 år       | 6792<br>(3995) | 666,3<br>(649,6, 683,4)                  | 6795<br>(3982) | 830,0<br>(809,2, 851,4)                  | 0,80                        | (0,77, 0,83) <sup>¶</sup> |
| <b>Anti-HPV 16</b> |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år        | 300<br>(276)   | 6739,5<br>(6134,5, 7404,1)               | 300<br>(270)   | 6887,4<br>(6220,8, 7625,5)               | 0,97                        | (0,85, 1,11) <sup>¶</sup> |
| 16 til 26 år       | 6792<br>(4032) | 3131,1<br>(3057,1, 3206,9)               | 6795<br>(4062) | 3156,6<br>(3082,3, 3232,7)               | 0,99                        | (0,96, 1,03) <sup>¶</sup> |
| <b>Anti-HPV 18</b> |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år        | 300<br>(276)   | 1956,6<br>(1737,3, 2203,7)               | 300<br>(269)   | 1795,6<br>(1567,2, 2057,3)               | 1,08                        | (0,91, 1,29) <sup>¶</sup> |
| 16 til 26 år       | 6792<br>(4539) | 804,6<br>(782,7, 827,1)                  | 6795<br>(4541) | 678,7<br>(660,2, 697,7)                  | 1,19                        | (1,14, 1,23) <sup>¶</sup> |

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

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck enheter.

<sup>¶</sup>p-verdi < 0,001.

KI = Konfidensintervall

GMT = Geometriske middelveititre.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

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

n = Antall personer som inngikk i analysen.

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

Effekten av Gardasil 9 hos kvinner i alderen 16 til 26 år ble vurdert i én komparatorkontrollert, dobbeltblindet, randomisert klinisk studie (Protokoll 001) som inkluderte totalt 14 204 kvinner (Gardasil 9 = 7 099, qHPV-vaksine = 7105). Personene ble fulgt opp til måned 54 med en median varighet av oppfølging på 40 måneder.

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

Tabell 4: Analyse av effekten av Gardasil 9 mot HPV-typer 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE<sup>‡</sup>-populasjonen av kvinner fra 16 til 26 år

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

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

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

n = Antall personer som inngikk i analysen.

<sup>§</sup>Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra to eller flere påfølgende besøk med 6 måneders ( $\pm$ 1 måneds besøksvindu) mellomrom.

<sup>¶</sup>Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra tre eller flere påfølgende besøk med 6 måneders mellomrom.

<sup>#</sup>Papanicolaou-test.

KI = Konfidensintervall

ASC-US = Atypiske skvamøse celler av ubestemt betydning

HR = Høy risiko.

\*Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

\*\*Personene ble fulgt opp i opptil 54 måneder etter dose 1 (median 4 år).

<sup>a</sup>ingen tilfeller av cervical cancer, VIN2/3, vulva- eller vaginalcancer ble diagnostisert i PPE-

populasjonen

† LEEP ("Loop Electro-Excision Procedure") eller konisering

### **Ytterligere effektvurdering av Gardasil 9 mot HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58**

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

#### **Effektvurdering av Gardasil 9 mot høygradige cervikale sykdommer forårsaket av HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE**

Effekten av Gardasil 9 mot CIN 2 eller verre, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 94,4 % (95 % KI 78,8, 99,0) med 2/5952 vs. 36/5947 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot CIN 3, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 100 % (95 % KI 46,3, 100,0) med 0/5952 vs. 36/5947 tilfeller.

#### **Påvirkningen fra Gardasil 9 mot cervikal biopsi og behandling, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE**

Effekten av Gardasil 9 mot cervikal biopsi, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 95,9 % (95 % KI 92,7, 97,9) med 11/6016 vs. 262/6018 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot cervikal behandling, inkludert LEEP ("Loop Electro-Excision Procedure") eller konisering, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 90,7 % (95 % KI 76,3, 97,0) med 4/6016 vs. 43/6018 tilfeller.

#### **Immunogenisitet**

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

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

### **Immunrespons mot Gardasil 9 ved måned 7 i alle kliniske studier**

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

Gardasil 9 induserte robuste anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16-, anti-HPV 18-, anti-HPV 31-, anti-HPV 33-, anti-HPV 45-, anti-HPV 52- og anti-HPV 58-responser målt ved måned 7 (tabell 5). I kliniske studier ble 99,6 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetypene i måned 7 i alle grupper som ble testet. GMT var høyere hos jenter og gutter enn hos kvinner fra 16 til 26 år, og høyere hos gutter enn hos jenter og kvinner.

Tabell 5: Oversikt over Anti-HPV cLIA geometriske middelveidititre i PPI\*-populasjonen ved måned 7

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

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

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck enheter.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

KI = Konfidensintervall

GMT = Geometriske middelveidititre.

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

n = Antall personer som inngikk i analysen.

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

## Gardasil 9.

Basert på denne sammenligningen av immunogenisitet kan man anta at Gardasil 9 også har effekt hos jenter og gutter mellom 9 og 15 år.

Anti-HPV antistoff GMT ved måned 7 hos gutter og menn fra 16 til 26 år (HM) var sammenlignbare med anti-HPV antistoff GMT hos jenter og kvinner fra 16 til 26 år. Det ble også observert høy immunogenisitet hos MSM fra 16 til 26 år, selv om den var lavere enn hos HM var den tilsvarende til qHPV-vaksine. Disse resultatene støtter effekten av Gardasil 9 i den mannlige befolkningen.

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

### **Varighet av immunrespons av Gardasil 9**

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

Hos ungdommer fra 9 til 15 år er varigheten av antistoffresponsen vist i minst 3 år. Avhengig av HPV-type var 93 til 99 % av personene seropositive.

Hos kvinner fra 16 til 26 år er varigheten av antistoffresponsen vist i minst 3,5 år. Avhengig av HPV-type var 78 til 98 % av personene seropositive. Effekten ble opprettholdt hos alle personene, uansett status for seropositivitet for alle typer HPV-vaksiner til studien ble avsluttet.

### **Administrasjon av Gardasil 9 til personer som er tidligere vaksinert med qHPV-vaksine**

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

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

### Graviditet

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid  
L- histidin  
Polysorbat 80  
Natriumborat  
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvant, se pkt. 2.

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

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

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

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Bare til engangsbruk.

- Før rysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Rystes godt før bruk slik at den dannes en suspensjon. Etter grundig rysting er det en hvit, uklar

væske.

- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Trekk opp dosen på 0,5 ml vaksine fra engangshetteglasset ved bruk av en steril nål og sprøyte.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (IM). Foretrukket område er på overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen må benyttes.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1007/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

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

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9, injeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 30 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 60 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 31 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 33 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 45 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 52 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 58 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup>Humant Papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup>Adsorbert på amorft aluminium hydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,5 milligram Al).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Klar væske med hvitt bunnfall.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

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

Bruken av Gardasil 9 bør følge offentlige anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Den primære vaksinasjonsplanen består av 3 separate doser på 0,5 ml som bør administreres i henhold til følgende plan: 0, 2, 6 måneder.

Hvis det er nødvendig med en alternativ vaksinasjonsplan bør den andre dosen administreres minst én måned etter den første dosen og den tredje dosen bør administreres minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år.

Behovet for boosterdose er ennå ikke fastslått.

Det anbefales at personer som får en første dose med Gardasil 9 fullfører 3-dose vaksinasjonsplanen med Gardasil 9 (se pkt. 4.4)

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

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

#### *Pediatrisk populasjon (barn < 9 år)*

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

#### *Kvinner $\geq 27$ år.*

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

#### Administrasjonsmåte

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

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Beslutningen om å vaksinere en person bør ta i betraktning risikoen for tidligere HPV-eksponering og den potensielle nytte av vaksinasjon.

Som med alle injiserbare vaksiner må hensiktsmessig medisinsk behandling alltid være for hånden i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter at vaksinen er gitt.

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

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

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

Vaksinen vil bare beskytte mot sykdommer som er forårsaket av HPV-typene som vaksinen er rettet mot (se pkt. 5.1). Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

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

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

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

Personer med svekket immunrespons, enten det er på grunn av potent immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, humant immunsviktivirus (HIV) infeksjon eller av andre årsaker, kan ha redusert respons på vaksinen.

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

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

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

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Sikkerhet og immunogenisitet hos personer som har fått immunglobuliner eller blodprodukter i løpet av de siste 3 månedene før vaksinasjon er ikke studert i kliniske studier.

##### Bruk sammen med andre vaksiner

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

## Bruk sammen med hormonelle prevensjonsmidler

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

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

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

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

#### Amming

Gardasil 9 kan brukes under amming.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Gardasil 9 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av effektene som er nevnt i pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### A. Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

I 7 kliniske studier ble Gardasil 9 administrert på inklusjonsdagen og omtrent 2 og 6 måneder senere. Sikkerheten ble evaluert ved bruk av et "rapporteringskort for vaksiner" (VRC) til overvåking i 14 dager etter hver injeksjon av Gardasil 9. I alt 15 776 personer (10 495 personer i alderen 16 til 26 år og 5 281 ungdommer i alderen 9 til 15 år ved inklusjon) fikk Gardasil 9. Få personer (0,1 %) avbrøt studien på grunn av bivirkninger.

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

## B. Liste over bivirkninger i tabellform

### Kliniske studier

Bivirkninger som ble vurdert til å være minst muligens relatert til vaksinasjon er kategorisert etter frekvens.

Hyppighet er rapportert som:

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

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

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

I en klinisk studie hos totalt 1 053 friske ungdommer i alderen 11–15 år, viste administrasjon av den første dosen med Gardasil 9 samtidig med en kombinert boostervaksine mot difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] at det ble rapportert om flere reaksjoner på injeksjonsstedet (hevelse, erytem), og hodepine og feber. Forskjellene som ble observert var  $< 10\%$ , og hos de fleste personene ble bivirkningene rapportert som milde til moderate i intensitet (se pkt. 4.5).

### Erfaring etter markedsføring

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

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer: Cellulitt ved injeksjonsstedet.

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

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

Nevrologiske sykdommer: Akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barré-syndrom, synkope, noen ganger ledsaget av tonisk-kloniske bevegelser.

Gastrointestinale sykdommer: Oppkast.

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

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

Det er ikke rapportert noen tilfeller av overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

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

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

Indikasjonen for Gardasil 9 er basert på:

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

#### Kliniske studier for qHPV-vaksine

### **Effekt hos kvinner og menn fra 16 til 26 år**

Effekten ble vurdert i 6 placebokontrollerte, dobbeltblindete, randomiserte kliniske studier fase II- og fase III som vurderte 28 413 personer (20 541 jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år og 4 055 gutter og menn i alderen 16 til 26 år). qHPV-vaksinen var effektiv i reduksjon av insidensen av CIN (alle grader, inkludert CIN 2/3); AIS; kjønnsvorter; VIN 2/3; og VaIN 2/3 relatert til HPV-typene 6, 11, 16 eller 18 som finnes i vaksinen hos de jentene og kvinnene som var PCR-negative og seronegative ved baseline (tabell 2). qHPV-vaksinen var effektiv i reduksjon av insidensen av kjønnsvorter relatert til

HPV-typene 6 og 11 som finnes i vaksinen hos gutter og menn som var PCR-negative og seronegative ved baseline. Det ble ikke vist effekt mot penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasia (PIN) grad 1/2/3 eller penil/perineal/perianal kreft da antall tilfeller var utilstrekkelig til å oppnå statistisk signifikans (tabell 2). qHPV-vaksinen var effektiv i reduksjon av insidensen av anal intraepitelial neoplasia (AIN), grad 2 og 3, relatert til HPV-typene 6, 11, 16 og 18 som finnes i vaksinen hos gutter og menn som var PCR-negative og seronegative ved baseline (tabell 2).

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

| Sykdomsendepunkter                                                | qHPV |                  | Placebo kontroll |                  | % Effekt (95 % KI)   |
|-------------------------------------------------------------------|------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
|                                                                   | N    | Antall tilfeller | N                | Antall tilfeller |                      |
| Jenter og kvinner fra16 til 26 år <sup>†</sup>                    |      |                  |                  |                  |                      |
| HPV 16 eller 18-relatert CIN 2/3 eller AIS                        | 8493 | 2                | 8464             | 112              | 98,2 (93,5, 99,8)    |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS | 7864 | 9                | 7865             | 225              | 96,0 (92,3, 98,2)    |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert VIN 2/3                        | 7772 | 0                | 7744             | 10               | 100,0 (67,2, 100,0)  |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert VaIN 2/3                       | 7772 | 0                | 7744             | 9                | 100,0 (55,4, 100,0)  |
| HPV 6-, 11-, 16-, eller 18-relaterte kjønnsvorter                 | 7900 | 2                | 7902             | 193              | 99,0 (96,2, 99,9)    |
| Gutter og menn fra 16 til 26 år <sup>†</sup>                      |      |                  |                  |                  |                      |
| HPV 6-, 11-, 16-, eller 18-relaterte eksterne genitale lesjoner   | 1394 | 3                | 1404             | 32               | 90,6 (70,1, 98,2)    |
| HPV 6-, 11-, 16-, eller 18-relaterte kjønnsvorter                 | 1394 | 3                | 1404             | 28               | 89,3 (65,3, 97,9)    |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert PIN 1/2/3                      | 1394 | 0                | 1404             | 4                | 100,0 (-52,1, 100,0) |
| HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relatert AIN 2/3                        | 194  | 3                | 208              | 13               | 74,9 (8,8, 95,4)     |

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

<sup>†</sup>Analysene av de kombinerte studiene var prospektivt planlagte og omfattet bruk av de samme inklusjonskriteriene.

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

KI = Konfidensintervall

### Effekt hos kvinner fra 24 til 45 år

Effekten av qHPV-vaksinen hos kvinner i alderen 24 til 45 år ble evaluert i én placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert fase III klinisk studie (Protokoll 019, FUTURE III) som inkluderte totalt 3 817 kvinner.

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

## Langtidsstudier av effekt

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

Vedvarende antistoffrespons er observert i 8 år hos ungdommer som var 9–15 år da de ble vaksinert; 9 år hos kvinner som var 16–23 år da de ble vaksinert; 6 år hos menn som var 16–23 år da de ble vaksinert og kvinner som var 24–45 år da de ble vaksinert.

Klinisk beskyttelse er observert hos alle personene (inkludert de som var seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18). Ingen tilfeller av HPV-sykdommer ble observert etter en oppfølging på ca. 6,9 år hos jenter som var 9–15 år da de ble vaksinert; 6,5 år hos gutter som var 9–15 år da de ble vaksinert; 8 år hos kvinner som var 16–23 år da de ble vaksinert; 6 år hos menn som var 16–26 år da de ble vaksinert og kvinner som var 24–45 år da de ble vaksinert.

## Effekt hos personer med HIV-infeksjon

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

### Kliniske studier med Gardasil 9

Effekt og/eller immunogenisitet med Gardasil 9 er vurdert i 7 kliniske studier. Kliniske studier som vurderer effekten av Gardasil 9 mot placebo var ikke forsvarlig fordi HPV-vaksinasjon er anbefalt og implementert i mange land for beskyttelse mot HPV-infeksjon og sykdom.

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

Effekt mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18 ble primært vurdert ved bruk av en "bridging" strategi (målt med Geometriske middelverdititre [GMT]) av Gardasil 9, sammenlignet med qHPV-vaksinen (Protokoll 001 og GDS01C/Protokoll 009).

I pivotalstudien Protokoll 001, ble effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 vurdert, sammenlignet med qHPV-vaksinen hos kvinner fra 16 til 26 år (N=14 204, 7 099 fikk Gardasil 9, 7 105 fikk qHPV-vaksine).

Protokoll 002 vurderte immunogenisiteten av Gardasil 9 hos gutter og jenter fra 9 til 15 år og kvinner fra 16 til 26 år (N = 3 066, 1932 jenter, 666 gutter og 468 kvinner fikk Gardasil 9).

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

Protokoll 005 og 007 vurderte Gardasil 9 som ble gitt samtidig med vaksiner som anbefales hos jenter og gutter i alderen 11 til 15 år (N = 2 295).

Protokoll 006 vurderte administrasjon av Gardasil 9 til jenter og kvinner fra 12 til 26 år som tidligere var vaksinerte med qHPV-vaksine (N = 921; 615 fikk Gardasil 9 and 306 fikk placebo).

GDS01C/Protokoll 009vurderte immunogenisiteten av Gardasil 9 hos jenter mellom 9 og 15 år(N = 600; 300 fikk Gardasil 9 og 300 fikk HPV-vaksine).

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

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

En statistisk analyse av "non-inferiority" ble utført i måned 7 og sammenlignet cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT mellom personer som fikk Gardasil 9 og personer som fikk Gardasil. Immunresponser, målt med GMT, for Gardasil 9 var "non-inferior" i forhold til immunresponsene for Gardasil (tabell 3). I kliniske studier ble 99,6 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetypene i måned 7 i alle grupper som ble testet.

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

| POPULASJON         | Gardasil 9     |                                          | qHPV-vaksine   |                                          | Gardasil 9/<br>qHPV-vaksine |                           |
|--------------------|----------------|------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|                    | N<br>(n)       | GMT<br>(95 % KI)<br>mMU <sup>§</sup> /ml | N<br>(n)       | GMT<br>(95 % KI)<br>mMU <sup>§</sup> /ml | GMT<br>Ratio                | (95 % KI)                 |
| <b>Anti-HPV 6</b>  |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år.       | 300<br>(273)   | 1679,4<br>(1518,9, 1856,9)               | 300<br>(261)   | 1565,9<br>(1412,2, 1736,3)               | 1,07                        | (0,93, 1,23)              |
| 16 til 26 år.      | 6792<br>(3993) | 893,1<br>(871,7, 915,1)                  | 6795<br>(3975) | 875,2<br>(854,2, 896,8)                  | 1,02                        | (0,99, 1,06) <sup>¶</sup> |
| <b>Anti-HPV 11</b> |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år.       | 300<br>(273)   | 1315,6<br>(1183,8, 1462,0)               | 300<br>(261)   | 1417,3<br>(1274,2, 1576,5)               | 0,93                        | (0,80, 1,08)              |
| 16 til 26 år.      | 6792<br>(3995) | 666,3<br>(649,6, 683,4)                  | 6795<br>(3982) | 830,0<br>(809,2, 851,4)                  | 0,80                        | (0,77, 0,83) <sup>¶</sup> |
| <b>Anti-HPV 16</b> |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år.       | 300<br>(276)   | 6739,5<br>(6134,5, 7404,1)               | 300<br>(270)   | 6887,4<br>(6220,8, 7625,5)               | 0,97                        | (0,85, 1,11) <sup>¶</sup> |
| 16 til 26 år.      | 6792<br>(4032) | 3131,1<br>(3057,1, 3206,9)               | 6795<br>(4062) | 3156,6<br>(3082,3, 3232,7)               | 0,99                        | (0,96, 1,03) <sup>¶</sup> |
| <b>Anti-HPV 18</b> |                |                                          |                |                                          |                             |                           |
| 9 til 15 år.       | 300<br>(276)   | 1956,6<br>(1737,3, 2203,7)               | 300<br>(269)   | 1795,6<br>(1567,2, 2057,3)               | 1,08                        | (0,91, 1,29) <sup>¶</sup> |
| 16 til 26 år.      | 6792<br>(4539) | 804,6<br>(782,7, 827,1)                  | 6795<br>(4541) | 678,7<br>(660,2, 697,7)                  | 1,19                        | (1,14, 1,23) <sup>¶</sup> |

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

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck enheter.

<sup>¶</sup>p-verdi < 0,001.

KI = Konfidensintervall

GMT = Geometriske middelveititre.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

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

n = Antall personer som inngikk i analysen.

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

Effekten av Gardasil 9 hos kvinner i alderen 16 til 26 år ble vurdert i én komparatorkontrollert, dobbeltblindet, randomisert klinisk studie (Protokoll 001) som inkluderte totalt 14 204 kvinner (Gardasil 9 = 7099 qHPV-vaksine = 7 105). Personene ble fulgt opp til måned 54 med en median varighet av oppfølging på 40 måneder.

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

Tabell 4: Analyse av effekten av Gardasil 9 mot HPV-typer 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE<sup>‡</sup>-populasjonen av kvinner fra 16 til 26 år

| Sykdomsendepunkt                                                                                                              | Gardasil 9<br>N = 7 099 |                   | qHPV-vaksine<br>N = 7 105 |                   | % effekt**<br>(95 % KI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|
|                                                                                                                               | n                       | Antall tilfeller* | n                         | Antall tilfeller* |                         |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert CIN 2/3, AIS, livmorhalskreft, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvakreft og vaginalkreft <sup>a</sup> | 6016                    | 1                 | 6017                      | 38                | 97,4<br>(85,0, 99,9)    |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert CIN 2/3 eller AIS <sup>a</sup>                                                            | 5949                    | 1                 | 5943                      | 35                | 97,1<br>(83,5, 99,9)    |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert CIN2                                                                                  | 5949                    | 1                 | 5943                      | 32                | 96,9<br>(81,5, 99,8)    |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert CIN3                                                                                  | 5949                    | 0                 | 5943                      | 7                 | 100<br>(39,4, 100)      |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert VIN 2/3, VaIN 2/3                                                                     | 6009                    | 0                 | 6012                      | 3                 | 100,0<br>(-71,5, 100,0) |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52- eller 58-relatert vedvarende infeksjon ≥ 6 måneder <sup>§</sup>                                        | 5941                    | 41                | 5955                      | 946               | 96,0<br>(94,6, 97,1)    |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52- eller 58-relatert vedvarende infeksjon ≥ 12 måneder <sup>¶</sup>                                       | 5941                    | 23                | 5955                      | 657               | 96,7<br>(95,1, 97,9)    |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert ASC-US HR-HPV positiv eller forverret Pap <sup>#</sup> unormalitet                        | 5883                    | 37                | 5882                      | 506               | 92,9<br>(90,2, 95,1)    |
| HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relaterte cervikale behandlingsprosedyrer <sup>†</sup>                                         | 6013                    | 4                 | 6014                      | 41                | 90,2<br>(75,0, 96,8)    |

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

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

n = Antall personer som inngikk i analysen.

<sup>§</sup>Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra to eller flere påfølgende besøk med 6 måneders (±1 måneds besøksvindu) mellomrom.

<sup>¶</sup>Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra tre eller flere påfølgende besøk med 6 måneders (±1 måneds besøksvindu) mellomrom.

<sup>#</sup>Papanicolaou test.

KI = Konfidensintervall

ASC-US = Atypiske skvamøse celler av ubestemt betydning

HR = Høy risiko.

\*Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

\*\*Personene ble fulgt opp i opptil 54 måneder etter dose 1 (median 4 år).

“ingen tilfeller av cervical cancer, VIN2/3, vulva- eller vaginalcancer ble diagnostisert i PPE-populasjonen

† LEEP (“Loop Electro-Excision Procedure”) eller konisering

### **Ytterligere effektvurdering av Gardasil 9 mot HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58**

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

#### **Effektvurdering av Gardasil 9 mot høygradige cervikale sykdommer forårsaket av HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE**

Effekten av Gardasil 9 mot CIN 2 eller verre, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 94,4 % (95 % KI 78,8, 99,0) med 2/5 952 vs. 36/5 947 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot CIN 3, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 100 % (95 % KI 46,3, 100,0) med 0/5 952 vs. 36/5 947 tilfeller.

#### **Påvirkningen fra Gardasil 9 mot cervical biopsi og behandling, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE**

Effekten av Gardasil 9 mot cervical biopsi, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 95,9 % (95 % KI 92,7, 97,9) med 11/6 016 vs. 262/6 018 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot cervical behandling, inkludert LEEP (“Loop Electro-Excision Procedure”) eller konisering, relatert til HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, sammenlignet med qHPV-vaksine var 90,7 % (95 % KI 76,3, 97,0) med 4/6 016 vs. 43/6 018 tilfeller.

#### **Immunogenisitet**

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

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

### **Immunrespons mot Gardasil 9 ved måned 7 i alle kliniske studier**

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

Gardasil 9 induserte robuste anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16-, anti-HPV 18-, anti-HPV 31-, anti-HPV 33-, anti-HPV 45-, anti-HPV 52- og anti-HPV 58-responser, målt ved måned 7 (tabell 5). I kliniske studier ble 99,6 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksintypene i måned 7 i alle grupper som ble testet. GMT var høyere hos jenter og gutter enn hos kvinner fra 16 til 26 år, og høyere hos gutter enn hos jenter og kvinner.

Tabell 5: Oversikt over Anti-HPV cLIA geometriske middelveidititre i PPI\*-populasjonen ved måned

7

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

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

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck enheter.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

KI = Konfidensintervall

GMT = Geometriske middelveidititre.

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

n = Antall personer som inngikk i analysen.

Anti-HPV respons ved måned 7 hos jenter/gutter fra 9 til 15 år var sammenlignbare med anti-HPV-

respons hos kvinner fra 16 til 26 år i den kombinerte databasen for immunogenisitetsstudier av Gardasil 9.

Basert på denne sammenligningen av immunogenisitet kan man anta at Gardasil 9 også har effekt hos jenter og gutter mellom 9 og 15 år.

Anti-HPV antistoff GMT ved måned 7 hos gutter og menn fra 16 til 26 år (HM) var sammenlignbare med anti-HPV antistoff GMT hos jenter og kvinner fra 16 til 26 år. Det ble også observert høy immunogenisitet hos MSM fra 16 til 26 år, selv om den var lavere enn hos HM var den tilsvarende til qHPV-vaksine. Disse resultatene støtter effekten av Gardasil 9 i den mannlige befolkningen.

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

### **Varighet av immunrespons av Gardasil 9**

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

Hos ungdommer fra 9 til 15 år er varigheten av antistoffresponsen vist i minst 3 år. Avhengig av HPV-type var 93 til 99 % av personene seropositive.

Hos kvinner fra 16 til 26 år er varigheten av antistoffresponsen vist i minst 3,5 år. Avhengig av HPV-type var 78 til 98 % av personene seropositive. Effekten ble opprettholdt hos alle personene, uansett status for seropositivitet, for alle typer HPV-vaksiner til studien ble avsluttet.

### **Administrasjon av Gardasil 9 til personer som er tidligere vaksinert med qHPV-vaksine**

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

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

### **Graviditet**

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid  
L- histidin  
Polysorbat 80  
Natriumborat  
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvant, se pkt. 2.

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

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

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

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

- Før rysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.

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

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

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

## **VEDLEGG II**

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

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

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

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

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

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver dose (0,5 ml):

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

adsorbert på amorft aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,5 mg Al).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær bruk.  
Rystes godt før bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i den ytre emballasje for å beskytte mot lys.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1007/001

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Gardasil 9  
Injeksjon  
Intramuskulær bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (0,5 ml)

**6. ANNET**

Sanofi Pasteur MSD SNC

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

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 dose (0,5 ml):

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

Adsorbert på amorft aluminium-hydroksyfosfatsulfat (0,5 mg Al).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon

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

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær bruk.

Rystes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i den ytre emballasje for å beskytte mot lys.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Gardasil 9  
Injeksjon  
9-valent vaksine mot humant papillomavirus  
Intramuskulær bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (0,5 ml)

**6. ANNET**

Sanofi Pasteur MSD SNC

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**  
**Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon**  
9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbert)

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

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

**1. Hva Gardasil 9 er og hva det brukes mot**

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

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

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

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

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

Gardasil 9 kan ikke forårsake HPV-relaterte sykdommer.

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

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

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

Gardasil 9 skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

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

### Gardasil 9 skal ikke gis dersom du eller barnet ditt

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

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du eller barnet ditt:

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

Besvimelse, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe (hovedsakelig hos ungdom) etter en injeksjon med nål. Du må derfor underrette lege eller sykepleier hvis det oppsto en besvimelse i forbindelse med en tidligere injeksjon.

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

Gardasil 9 beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

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

Varighet av beskyttelseseffekt er ennå ikke kjent. Langsiktige oppfølgingsstudier pågår for å bestemme om det er behov for en ekstra dose (booster).

### Andre legemidler og Gardasil 9

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

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

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

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

## **Graviditet og amming**

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

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

## **Kjøring og bruk av maskiner**

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

## **Gardasil 9 inneholder natriumklorid.**

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

## **3. Hvordan du bruker Gardasil 9**

Gardasil 9 gis som en injeksjon av legen. Du eller barnet ditt vil få 3 doser av vaksinen.

**Første injeksjon:** på en valgt dato.

**Andre injeksjon:** helst 2 måneder etter den første injeksjonen.

**Tredje injeksjon:** helst 6 måneder etter den første injeksjonen.

Hvis det er nødvendig med en alternativ vaksineplan bør den andre dosen gis minst én måned etter den første dosen og den tredje dosen bør gis minst tre måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

Personen som skal vaksineres bør fullføre vaksinasjonsforløpet med 3 doser, ellers kan personen som vaksineres ikke være fullstendig beskyttet.

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

## **Dersom du har glemt en dose med Gardasil 9**

Dersom du går glipp av en avtalt injeksjon, vil legen bestemme når den manglende dosen skal gis. Det er viktig at du følger legens eller sykepleierens anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du rådføre deg med legen. Hvis Gardasil 9 blir gitt som første dose, bør de neste 2 dosene i vaksinasjonsforløpet på 3 doser også være Gardasil 9 og ikke en annen HPV-vaksine.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Gardasil 9:

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

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

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

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

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

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

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

#### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Gardasil 9**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av Gardasil 9**

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

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

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 30 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 60 mikrogram |

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 31 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 33 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 45 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 52 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 58 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup> Humant Papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup> adsorbert på amorft aluminium hydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,5 milligram Al).

Amorft aluminium hydroksyfosfatsulfat er inkludert i vaksinen som et hjelpestoff. Hjelpestoffer inkluderes for å forbedre immunresponsen på vaksinen.

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

### Hvordan Gardasil 9 ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Gardasil 9 fås i pakninger på 1.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Frankrike

#### Tilvirker

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

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

|                                                                                      |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>België/Belgique/Belgien</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tél/Tel: +32 272 69 584     | <b>Lietuva</b><br>UAB Merck Sharp & Dohme,<br>Tel: +370 5 2780 247                    |
| <b>България</b><br>Мерк Шарп и Доум България ЕООД,<br>Тел: + 359 2 819 3737          | <b>Luxembourg/Luxemburg</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tél: +32 272 69 584             |
| <b>Česká republika</b><br>Merck Sharp & Dohme s.r.o.<br>Tel: +420 233 010 111        | <b>Magyarország</b><br>MSD Pharma Hungary Kft,<br>Tel: + 36 1 888 5300                |
| <b>Danmark</b><br>Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB,<br>Tlf: +45 23 32 69 29 | <b>Malta</b><br>Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited,<br>Tel: 8007 4433 (+356 99917558) |
| <b>Deutschland</b><br>Sanofi Pasteur MSD GmbH,<br>Tel: +49 30 499198-0               | <b>Nederland</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tel: +31 235 67 9600                       |

|                                                                                         |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eesti</b><br>Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372 6144 200                              | <b>Norge</b><br>Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47 675 05 020                                      |
| <b>Ελλάδα</b><br>BIANEE A.E.,<br>Τηλ: +30 210 80 09111                                  | <b>Österreich</b><br>Sanofi Pasteur MSD GmbH,<br>Tel: +43 - 1 - 890 34 91 - 14               |
| <b>España</b><br>Sanofi Pasteur MSD S.A.,<br>Tel: +34 913 71 7800                       | <b>Polska</b><br>MSD Polska Sp. z o.o.,<br>Tel: +48 22 549 51 00                             |
| <b>France</b><br>Sanofi Pasteur MSD SNC,<br>Tél: +33 437 28 40 00                       | <b>Portugal</b><br>Sanofi Pasteur MSD SA,<br>Tel: +351 214 70 4550                           |
| <b>Hrvatska</b><br>Merck Sharp & Dohme d.o.o.,<br>Tel: +385 1 66 11 333                 | <b>România</b><br>Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.,<br>Tel: +4 021 529 29 00               |
| <b>Irland</b><br>Sanofi Pasteur MSD Ltd,<br>Tel: +35 314 68 5600                        | <b>Slovenija</b><br>Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila<br>d.o.o., Tel: +386 1 5204 201 |
| <b>Ísland</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Sími: +32 272 69 584                            | <b>Slovenská republika</b><br>Merck Sharp & Dohme s. r. o.,<br>Tel: +421 2 58282010          |
| <b>Italia</b><br>Sanofi Pasteur MSD Spa,<br>Tel: +39 066 64 09211                       | <b>Suomi/Finland</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Puh/Tel: +358 9 565 88 30                     |
| <b>Κύπρος</b><br>Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited,<br>Τηλ: +800 00 673 (357 22866700) | <b>Sverige</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tel: +46 856 48 8860                                |
| <b>Latvija</b><br>SIA Merck Sharp & Dohme Latvija,<br>Tel: +37167364 224                | <b>United Kingdom</b><br>Sanofi Pasteur MSD Ltd,<br>Tel: +44 1628 785 291                    |

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}**

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

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Kun til engangsbruk.

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

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Gardasil 9, injeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte** 9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbert)

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

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Gardasil 9 er og hva det brukes mot**

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

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

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

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

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

Gardasil 9 kan ikke forårsake HPV-relaterte sykdommer.

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

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

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

Gardasil 9 skal brukes i samsvar med offisielle retningslinjer.

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

### **Gardasil 9 skal ikke gis dersom du eller barnet ditt**

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

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du eller barnet ditt:

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

Besvimelse, iblant forbundet med å falle, kan inntreffe (hovedsakelig hos ungdom) etter en injeksjon med nål. Du må derfor underrette lege eller sykepleier hvis det oppsto en besvimelse i forbindelse med en tidligere injeksjon.

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

Gardasil 9 beskytter ikke mot alle typer humant papillomavirus. Derfor må man fortsatt følge anbefalte forsiktighetsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

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

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

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

### **Andre legemidler og Gardasil 9**

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

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

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

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

### **Graviditet og amming**

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Gardasil 9 inneholder natriumklorid.**

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

## **3. Hvordan du bruker Gardasil 9**

Gardasil 9 gis som en injeksjon av legen. Du eller barnet ditt vil få 3 doser av vaksinen.

**Første injeksjon:** på en valgt dato.

**Andre injeksjon:** helst 2 måneder etter den første injeksjonen.

**Tredje injeksjon:** helst 6 måneder etter den første injeksjonen.

Hvis det er nødvendig med en alternativ vaksineplan, bør den andre dosen gis minst én måned etter den første dosen og den tredje dosen bør gis minst tre måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Snakk med legen for å få ytterligere informasjon.

Personen som skal vaksineres bør fullføre vaksinasjonsforløpet med 3 doser, ellers kan personen som vaksineres ikke være fullstendig beskyttet.

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

### **Dersom du har glemt en dose med Gardasil 9**

Dersom du går glipp av en avtalt injeksjon, vil legen bestemme når den manglende dosen skal gis. Det er viktig at du følger legens eller sykepleierens anvisninger med hensyn til timeavtaler for oppfølgingsdoser. Dersom du glemmer avtalen eller ikke kan komme til legen til avtalt tid, skal du rådføre deg med legen. Hvis Gardasil 9 blir gitt som første dose, bør de neste 2 dosene i vaksinasjonsforløpet på 3 doser også være Gardasil 9 og ikke en annen HPV-vaksine.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

Følgende bivirkninger kan sees etter bruk av Gardasil 9:

**Svært vanlige** (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer): bivirkninger på injeksjonsstedet (smerte,

hevelse og rødhet) og hodepine.

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

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

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

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

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

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Gardasil 9**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av Gardasil 9**

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

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

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 30 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 60 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 31 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 33 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 45 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 52 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |
| Humant Papillomavirus <sup>1</sup> Type 58 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrogram |

<sup>1</sup> Humant Papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup>adsorbert på amorft aluminium hydroksyfosfatsulfatadjuvans (0,5 milligram Al).

Amorft aluminium hydroksyfosfatsulfat er inkludert i vaksinen som et hjelpestoff. Hjelpestoffer inkluderes for å forbedre immunresponsen på vaksinen.

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

### Hvordan Gardasil 9 ser ut og innholdet i pakningen

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Frankrike

#### Tilvirker

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

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

|                                                                                  |                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>België/Belgique/Belgien</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tél/Tel: +32 272 69 584 | <b>Lietuva</b><br>UAB Merck Sharp & Dohme,<br>Tel: +370 5 2780 247        |
| <b>България</b><br>Мерк Шарп и Доум България ЕООД,<br>Тел: + 359 2 819 3737      | <b>Luxembourg/Luxemburg</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tél: +32 272 69 584 |
| <b>Česká republika</b><br>Merck Sharp & Dohme s.r.o.<br>Tel: +420 233 010 111    | <b>Magyarország</b><br>MSD Pharma Hungary Kft,<br>Tel: + 36 1 888 5300    |

|                                                                                         |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Danmark</b><br>Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB,<br>Tlf: +45 23 32 69 29    | <b>Malta</b><br>Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited,<br>Tel: 8007 4433 (+356 99917558)        |
| <b>Deutschland</b><br>Sanofi Pasteur MSD GmbH,<br>Tel: +49 30 499198-0                  | <b>Nederland</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tel: +31 235 67 9600                              |
| <b>Eesti</b><br>Merck Sharp & Dohme OÜ,<br>Tel: +372 6144 200                           | <b>Norge</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tlf: +47 675 05 020                                   |
| <b>Ελλάδα</b><br>BIANEE A.E.,<br>Τηλ: +30 210 80 09111                                  | <b>Österreich</b><br>Sanofi Pasteur MSD GmbH,<br>Tel: +43 - 1 - 890 34 91 - 14               |
| <b>España</b><br>Sanofi Pasteur MSD S.A.,<br>Tel: +34 913 71 7800                       | <b>Polska</b><br>MSD Polska Sp. z o.o.,<br>Tel: +48 22 549 51 00                             |
| <b>France</b><br>Sanofi Pasteur MSD SNC,<br>Tél: +33 437 28 40 00                       | <b>Portugal</b><br>Sanofi Pasteur MSD SA,<br>Tel: +351 214 70 4550                           |
| <b>Hrvatska</b><br>Merck Sharp & Dohme d.o.o.,<br>Tel: +385 1 66 11 333                 | <b>România</b><br>Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.,<br>Tel: +4 021 529 29 00               |
| <b>Irland</b><br>Sanofi Pasteur MSD Ltd,<br>Tel: +35 314 68 5600                        | <b>Slovenija</b><br>Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila<br>d.o.o., Tel: +386 1 5204 201 |
| <b>Ísland</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Sími: +32 272 69 584                            | <b>Slovenská republika</b><br>Merck Sharp & Dohme s. r. o.,<br>Tel: +421 2 58282010          |
| <b>Italia</b><br>Sanofi Pasteur MSD Spa,<br>Tel: +39 066 64 09211                       | <b>Suomi/Finland</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Puh/Tel: +358 9565 88 30                      |
| <b>Κύπρος</b><br>Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited,<br>Τηλ: +800 00 673 (357 22866700) | <b>Sverige</b><br>Sanofi Pasteur MSD,<br>Tel: +46 856 48 8860                                |
| <b>Latvija</b><br>SIA Merck Sharp & Dohme Latvija,<br>Tel: +37167364 224                | <b>United Kingdom</b><br>Sanofi Pasteur MSD Ltd,<br>Tel: +44 1628 785 291                    |

### **Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}**

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

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

- Før rysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Ryst den ferdigfylte sprøyten godt før bruk for å danne en suspensjon. Etter grundig rysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Pakningen inneholder 2 kanyler av ulik lengde, velg egnet kanyle ut fra pasientens størrelse og vekt for å sikre en intramuskulær (IM) injeksjon.
- Fest kanylen ved å vri den med klokken til kanylen er godt festet til sprøyten. Gi hele dosen

etter standard protokoll.

- Injiseres umiddelbart intramuskulært (IM). Foretrukket område er på overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen må benyttes.

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