

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă.

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV.

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Lichid limpede, cu un precipitat alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gardasil 9 este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor începând cu vârsta de 9 ani împotriva următoarelor afecțiuni cauzate de HPV:

- leziuni premaligne și neoplasme care afectează cervixul, vulva, vaginul și anusul cauzate de tipurile HPV din compoziția vaccinului.
- veruci genitale (*Condyloma acuminata*) determinate de tipuri specifice de HPV.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele de susținere ale acestor indicații.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 9 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei injectări

Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze (0, 6 – 12 luni) (vezi pct. 5.1). A doua doză trebuie administrată într-un interval de 5 până la 13 luni după prima doză. Dacă a doua doză de

vaccin este administrată mai devreme de 5 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze (0, 2, 6 luni). A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză și cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Persoane cu vârsta de 15 ani și peste, la momentul primei injectări

Gardasil 9 trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze (0, 2, 6 luni).

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză și cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Utilizarea Gardasil 9 trebuie să fie în concordanță cu recomandările oficiale.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Gardasil 9 să completeze schema de vaccinare tot cu Gardasil 9 (vezi pct. 4.4).

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

Pentru Gardasil 9 nu s-au efectuat studii care să utilizeze o schemă mixtă (interșanjabilitate) de administrare a vaccinurilor HPV.

Subiecților vaccinați anterior cu o schemă cu 3 doze de vaccin HPV tetravalent care include tipurile 6, 11, 16 și 18 (Gardasil), denumit în continuare vaccinul HPV-4, li se pot administra 3 doze de Gardasil 9 (vezi pct. 5.1). Vaccinul HPV-4 a fost cunoscut, de asemenea, în unele țări, sub denumirea de Silgard.

Copii și adolescenți (copii cu vârsta < 9 ani)

Siguranța și eficacitatea Gardasil 9 la copii cu vârsta sub 9 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Gardasil 9 nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic. Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin și soluție.

Pentru instrucțiuni privind manipularea vaccinului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La persoanele care prezintă hipersensibilitate după administrarea anterioară de Gardasil 9 sau Gardasil/Silgard nu trebuie să se administreze ulterior Gardasil 9.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Decizia de a vaccina o persoană trebuie să ia în considerare riscul de expunere anterioară la HPV și potențialul de a avea beneficii ca urmare a vaccinării.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul), uneori însoțită de cădere, poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice cum sunt tulburări de vedere tranzitorii, parestezii și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie monitorizate pe o perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea vaccinului. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele diagnosticate cu o boală febrilă acută severă. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum este o infecție ușoară a tractului respirator superior sau febra cu valori mici, nu reprezintă o contraindicație pentru imunizare.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Gardasil 9 să nu asigure protecția tuturor persoanelor vaccinate.

Vaccinul asigură protecție numai împotriva afecțiunilor determinate de tipurile HPV din componența vaccinului (vezi pct. 5.1). De aceea, trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinul este destinat doar pentru utilizare profilactică și nu prezintă niciun efect asupra infecțiilor cu HPV active sau bolii clinice instalate. Nu s-a demonstrat că vaccinul are un efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratamentul neoplasmului cervical, vulvar, vaginal și anal, al leziunilor displazice cervicale, vulvare, vaginale și anale de grad înalt sau al verucilor genitale. De asemenea, el nu este indicat pentru prevenirea progresiei altor leziuni deja instalate determinate de HPV.

Gardasil 9 nu previne leziunile determinate de unul dintre tipurile de HPV prezente în vaccin la persoanele infectate cu acel tip de HPV la momentul vaccinării.

Vaccinarea nu este un substitut pentru examenul medical cervical periodic, de rutină. Deoarece niciun vaccin nu este 100 % eficace, iar Gardasil 9 nu asigură protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente la momentul vaccinării, examenul medical cervical periodic de rutină este extrem de important și trebuie urmate recomandările locale.

Nu există date disponibile privind utilizarea Gardasil 9 la persoanele cu răspuns imun insuficient. Siguranța și imunogenitatea vaccinului HPV-4 au fost evaluate la persoanele cu vârsta de 7 până la 12 ani, cunoscute a fi infectate cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca persoanele cu răspuns imun insuficient să nu prezinte răspuns la vaccin, din cauza utilizării unei terapii imunosupresoare puternice, a unui defect genetic, a infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) sau din alte cauze.

Acest vaccin trebuie administrat cu precauție la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare, deoarece la aceste persoane pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

Studii de monitorizare pe termen lung sunt în curs de desfășurare în prezent, pentru a determina durata perioadei de protecție (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține intersanjabilitatea Gardasil 9 cu vaccinuri HPV bivalente sau tetravalente.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Siguranța și imunogenitatea la persoane la care s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate de sânge în decurs de 3 luni înainte de vaccinare nu au fost investigate în studii clinice.

Utilizare concomitentă cu alte vaccinuri

Gardasil 9 poate fi administrat concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), fără vreo interferență semnificativă cu răspunsul imun prin formare de anticorpi la oricare dintre componentele vreunui vaccin. Această observație se bazează pe rezultatele dintr-un studiu clinic în care un vaccin combinat dTpa-VPI a fost administrat concomitent cu prima doză de Gardasil 9 (vezi pct. 4.8).

Utilizare concomitentă cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, 60,2 % dintre adolescentele și femeile cu vârsta de 16 până la 26 ani cărora li s-a administrat Gardasil 9 utilizau contraceptive hormonale în timpul perioadei de vaccinare. Utilizarea contraceptivelor hormonale nu a părut să influențeze răspunsurile imune specifice în funcție de tip la Gardasil 9.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale Gardasil 9 (vezi pct. 5.1).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, aceste date sunt considerate insuficiente pentru a recomanda utilizarea Gardasil 9 în timpul sarcinii. Vaccinarea trebuie amânată până la sfârșitul sarcinii (vezi pct. 5.1).

Alăptarea

Gardasil 9 poate fi utilizat în timpul alăptării.

Un număr total de 92 femei alăptau în timpul perioadei de vaccinare din studiile clinice cu Gardasil 9 la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani. În cadrul studiilor, imunogenitatea vaccinului a fost comparabilă între femeile care alăptau și cele care nu alăptau. În plus, profilul reacțiilor adverse la femeile care alăptau a fost comparabil cu cel al femeilor din populația generală de evaluare a siguranței. Nu s-au raportat reacții adverse grave legate de vaccin la sugarii alăptați în timpul perioadei de vaccinare.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul Gardasil 9 asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gardasil 9 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse”

ar putea afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

A. Rezumatul profilului de siguranță

În 7 studii clinice, persoanelor li s-a administrat Gardasil 9 în ziua includerii în studiu și, ulterior, la aproximativ 2 și 6 luni. Siguranța a fost evaluată utilizând fișa de vaccinare (FV) cu supraveghere timp de 14 zile după fiecare administrare Gardasil 9. În total, la 15776 persoane (10495 subiecți cu vârstă de 16 până la 26 ani și 5281 copii și adolescenți cu vârstă de 9 până la 15 ani la momentul includerii în studiu) a fost administrat Gardasil 9. Un număr mic de persoane (0,1 %) au întrerupt studiul din cauza reacțiilor adverse.

Într-unul dintre aceste studii clinice care a inclus 1053 adolescenți sănătoși cu vârstă de 11 până la 15 ani, administrarea primei doze de Gardasil 9 concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitic [inactivat] a indicat raportarea mai multor cazuri de reacții la nivelul locului de injectare (edem, eritem), cefalee și febră. Diferențele observate au fost <10 %, iar la majoritatea subiecților evenimentele adverse au fost raportate ca fiind de intensitate ușoară până la moderată (vezi pct. 4.5).

Într-un studiu clinic care a inclus 640 persoane cu vârstă de 27 până la 45 ani și 570 persoane cu vârstă de 16 până la 26 ani cărora li s-a administrat Gardasil 9, profilul de siguranță al Gardasil 9 a fost comparabil între cele două grupuri de vârstă.

Cele mai frecvente reacții adverse observate la Gardasil 9 au fost reacții adverse la locul de injectare (84,8 % dintre persoanele vaccinate, în decurs de 5 zile după oricare dintre administrări) și cefalee (13,2 % dintre persoanele vaccinate, în decurs de 15 zile după oricare dintre administrări). Aceste reacții adverse au fost, în general, de intensitate ușoară sau moderată.

B. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Studii clinice

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil legate de vaccinare și observate cu o frecvență de cel puțin 1,0 % la persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 în cadrul a 7 studii clinice (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 și 009, N=15776 persoane) (vezi pct. 5.1 pentru descrierea studiilor clinice).

Experiența după punerea pe piață

Tabelul 1 include, de asemenea, evenimentele adverse care au fost raportate spontan în timpul utilizării după punerea pe piață la nivel global a Gardasil 9. Frecvențele acestora au fost estimate pe baza studiilor clinice relevante.

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice după administrarea Gardasil 9 și evenimentele adverse din datele obținute după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate*
	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactice*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Sincopă însoțită uneori de mișcări tonico-clonice*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
	Mai puțin frecvente	Vărsături*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Urticarie*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Artralgie*, mialgie*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	La nivelul locului de injectare: durere, edem, eritem
	Frecvente	Febră, fatigabilitate, La nivelul locului de injectare: prurit, echimoze
	Mai puțin frecvente	Astenie*, frisoane*, stare generală de rău*

*Evenimente adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a Gardasil 9. Frecvența a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante. Pentru evenimentele care nu au fost observate în studiile clinice, frecvența este indicată ca fiind „Cu frecvență necunoscută”.

Vaccinul HPV-4

Tabelul 2 include reacții adverse care au fost raportate spontan în timpul utilizării după punerea pe piață a vaccinului HPV-4 și ar putea fi observate și în timpul experienței după punerea pe piață a Gardasil 9. Experiența privind siguranța în timpul utilizării după punerea pe piață a vaccinului HPV-4 este relevantă pentru Gardasil 9, deoarece vaccinurile conțin proteinele L1 HPV pentru 4 dintre aceleași tipuri HPV.

Deoarece aceste evenimente au fost raportate voluntar, datele provenind dintr-o populație de dimensiuni necunoscute, nu este posibil să se estimeze în mod sigur frecvența acestora sau să se stabilească, pentru toate evenimentele, o relație de cauzalitate cu expunerea la vaccin.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate din experiența după punerea pe piață a vaccinului HPV-4

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Cu frecvență necunoscută	Celulită la locul injectării
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Purpură trombocitopenică idiopatică
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactoide, bronhospasm
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Encefalomielită acută diseminată, sindrom Guillain-Barré

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului**

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri anti-papilomavirus, codul ATC: J07BM03

Mecanism de acțiune

Gardasil 9 este un vaccin nona-valent (9-valent) recombinant, non-infecțios, adjuvant. Este preparat din particule asemănătoare virusului, înalt purificate (VLP) ale proteinei majore L1 a capsidei celor patru tipuri comune de HPV (6, 11, 16, 18) din componența vaccinului HPV-4 și a altor 5 tipuri de HPV (31, 33, 45, 52, 58). Similar vaccinului HPV-4, Gardasil 9 utilizează același sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant. VLP nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Se consideră că eficacitatea vaccinurilor care conțin VLP ale L1 este mediată de apariția unui răspuns imun prin formarea de anticorpi (umoral). Genotipurile pentru vaccinul compus din tipurile HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 vor fi denumite tipuri de HPV din vaccin.

Pe baza studiilor epidemiologice, este de așteptat ca Gardasil 9 să ofere protecție împotriva tipurilor HPV care determină aproximativ: 90 % din cazurile de neoplasme cervicale, peste 95 % din cazurile de adenocarcinom *in situ* (AIS), 75-85 % din cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3), 85-90 % din cazurile de neoplasm vulvar determinat de HPV, 90-95 % din cazurile de neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN 2/3) determinată de HPV, 80-85 % din cazurile de neoplasme vaginale determinate de HPV, 75-85 % din cazurile de neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN 2/3) determinată de HPV, 90-95 % din cazurile de neoplasm anal determinat de HPV, 85-90 % din cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3) determinată de HPV și 90 % din cazurile de veruci genitale.

Indicația Gardasil 9 se bazează pe:

- demonstrarea eficacității vaccinului HPV-4 pentru a preveni infecția persistentă și afecțiunile determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la femei cu vârsta de 16 până la 45 ani și bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani.
- demonstrarea imunogenității non-inferioare a Gardasil 9 față de vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la fete cu vârsta de 9 până la 15 ani, femei și bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani; în consecință, se poate deduce că eficacitatea Gardasil 9 împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 este comparabilă cu cea a vaccinului HPV-4.
- demonstrarea eficacității împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 la fete și femei cu vârsta de 16 până la 26 ani și
- demonstrarea imunogenității non-inferioare față de tipurile HPV din componența vaccinului Gardasil 9 la băieți și fete cu vârsta de 9 până la 15 ani, la bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani și la femei cu vârsta de 27 până la 45 ani, comparativ cu fete și femei cu vârsta de 16 până la 26 ani.

Studii clinice efectuate cu vaccinul Gardasil 9

Eficacitatea și/sau imunogenitatea Gardasil 9 au fost evaluate în zece studii clinice. Studiile clinice care să evalueze eficacitatea Gardasil 9 comparativ cu placebo nu au fost acceptabile deoarece vaccinarea HPV este recomandată și implementată în numeroase țări pentru a oferi protecție împotriva infecției cu HPV și a afecțiunilor cauzate de acesta.

Prin urmare, studiul clinic pivot (Protocolul 001) a evaluat eficacitatea Gardasil 9 utilizând drept comparator vaccinul HPV-4.

Eficacitatea împotriva HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost evaluată în principal utilizând o strategie comparativă care a demonstrat imunogenitatea comparabilă (măsurată prin media geometrică a titrurilor [MGT]) a Gardasil 9 comparativ cu vaccinul HPV-4 (Protocolul 001, GDS01C/Protocolul 009 și GDS07C/Protocolul 020).

În studiul pivot cu Protocolul 001, eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 a fost evaluată comparativ cu vaccinul HPV-4 la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani (N=14204: la 7099 s-a administrat Gardasil 9; la 7105 s-a administrat vaccinul HPV-4).

Protocolul 002 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta de 9 până la 15 ani și la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani (N=3066: 1932 fete; 666 băieți și 468 femei cărora li s-a administrat Gardasil 9).

Protocolul 003 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani și la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani (N=2515: 1103 bărbați heterosexuali [BH]; 313 bărbați care întrețineau relații sexuale cu bărbați [BSB] și 1099 femei cărora li s-a administrat Gardasil 9).

Protocolul 004 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta de 16 până la 45 ani (N=1210: 640 femei cu vârsta de 27 până la 45 ani și 570 femei cu vârsta de 16 până la 26 ani).

Protocoalele 005 și 007 au evaluat Gardasil 9 administrat concomitent cu vaccinuri recomandate pentru imunizarea de rutină la fete și băieți cu vârsta de 11 până la 15 ani (N=2295).

Protocolul 006 a evaluat administrarea Gardasil 9 la fete și femei cu vârsta de 12 până la 26 ani vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4 (N=921; la 615 s-a administrat Gardasil 9 și la 306 s-a administrat placebo).

Studiul GDS01C/Protocolul 009 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la fete cu vârsta de 9 până la 15 ani (N=600; la 300 s-a administrat Gardasil 9 și la 300 s-a administrat vaccinul HPV-4).

GDS07C/Protocolul 020 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani (N=500; la 249 s-a administrat Gardasil 9 și la 251 s-a administrat vaccinul HPV-4).

Protocolul 010 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 administrat în 2 doze la fete și băieți cu vârsta de 9 până la 14 ani și Gardasil 9 administrat în 3 doze la fete cu vârsta de 9 până la 14 ani și la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani (N = 1518; 753 fete; 451 băieți și 314 femei).

Studiile care susțin eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18

Eficacitatea vaccinului HPV-4 împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18

Eficacitatea și eficiența pe termen lung a vaccinului HPV-4 împotriva afecțiunii determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18, conform criteriilor finale de evaluare, au fost demonstrate în cadrul studiilor clinice în rândul populației PPE (vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității). Populația PPE a fost alcătuită din persoane cărora li s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin HPV-4 în studiul de bază, în decurs de 1 an de la includerea în studiu, fără abateri majore de la protocolul de studiu, care au fost seronegative la tipul (tipurile) relevant(e) de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1, iar în rândul subiecților cu vârsta de 16 ani și peste la includerea în studiul de bază, persoanele au fost PCR negative la tipul (tipurile) relevant(e) de HPV anterior administrării dozei 1 până la o lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

La femei cu vârsta de 16 până la 26 ani (N=20541), eficacitatea împotriva CIN 2/3, AIS sau neoplasmului cervical determinate de HPV tipurile 16 și 18 a fost de 98,2 % (ÎI 95 %: 93,5; 99,8), pe baza unei perioade de monitorizare de până la 4 ani (mediana 3,6 ani); eficacitatea împotriva

afecțiunilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 a fost de 96,0 % (Î 95 %: 92,3; 98,2) pentru CIN sau AIS, 100 % (Î 95 %: 67,2; 100) pentru VIN 2/3, 100 % (Î 95 %: 55,4; 100) pentru VaIN 2/3 și 99,0 % (Î 95 %: 96,2; 99,9) pentru veruci genitale.

La femei cu vârsta de 24 până la 45 ani (N=3817), eficacitatea împotriva infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, CIN de orice grad, AIS și neoplasmelor cervicale determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost de 88,7 % (Î 95 %: 78,1; 94,8).

La bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani (N=4055), eficacitatea împotriva afecțiunilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 a fost de 74,9 % (Î 95 %: 8,8; 95,4) pentru AIN 2/3 (durată mediană a perioadei de monitorizare de 2,15 ani), 100,0 % (Î 95 %: -52,1; 100) pentru neoplazie intraepitelială peniană/perineală/perianală (PIN) 1/2/3 și 89,3 % (Î 95 %: 65,3; 97,9) pentru veruci genitale (durată mediană a perioadei de monitorizare de 4 ani).

În cadrul studiului extins de tip registru, de monitorizare pe termen lung a femeilor cu vârsta de 16-23 ani (n=2121), nu s-au observat cazuri de CIN de grad înalt pentru o perioadă de până la aproximativ 14 ani. În acest studiu, o protecție durabilă a fost demonstrată statistic pentru aproximativ 12 ani.

În cadrul extensiilor pe termen lung ale studiilor clinice, nu s-au observat cazuri de neoplazie intraepitelială de grad înalt și nici cazuri de veruci genitale:

- timp de 10,7 ani la fete (n = 369) și de 10,6 ani la băieți (n = 326) cu vârsta de 9-15 ani la momentul vaccinării (durată mediană a perioadei de monitorizare de 10,0 ani și respectiv 9,9 ani);
- timp de 11,5 ani la bărbați (n = 917) cu vârsta de 16-26 ani la momentul vaccinării (durată mediană a perioadei de monitorizare de 9,5 ani); și timp de 10,1 ani la femei (n = 685) cu vârsta de 24-45 ani la momentul vaccinării (durată mediană a perioadei de monitorizare de 8,7 ani).

Corelarea imunogenității vaccinului HPV-4 cu cea a Gardasil 9 pentru HPV tipurile 6, 11, 16, 18

Compararea Gardasil 9 cu vaccinul HPV-4 în privința HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost efectuată în cadrul unei populații de femei cu vârsta de 16 până la 26 ani incluse în Protocolul 001, de fete cu vârsta de 9 până la 15 ani incluse în GDS01C/Protocolul 009 și de bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani incluse în GDS07C/Protocolul 020.

O analiză statistică a non-inferiorității a fost efectuată în Luna 7 comparând valorile MGT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18 determinate prin teste imune competitive Luminex (cLIA) între persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 și cele cărora li s-a administrat Gardasil. Răspunsurile imune, determinate prin MGT, corespunzătoare Gardasil 9 au fost non-inferioare răspunsurilor imune pentru Gardasil (Tabelul 3). În studiile clinice, între 98,2 % și 100 % dintre persoanele din toate grupurile testate cărora li s-a administrat Gardasil 9 au devenit seropozitive pentru anticorpi împotriva tuturor celor 9 tipuri din componența vaccinului până în Luna 7. În cadrul Protocolului 001, valorile MGT anti-HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 au fost comparabile la subiecții cărora li s-a administrat vaccin HPV-4 sau Gardasil 9 pentru o perioadă de cel puțin 3,5 ani.

Tabelul 3: Comparație între răspunsurile imune (determinate prin cLIA) între Gardasil 9 și vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 în rândul populației PPI (vaccinată per protocol pentru evaluarea imunogenității)*, alcătuită din fete cu vârsta de 9 până la 15 ani și din femei și bărbați cu vârsta de 16 până la 26 ani

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

*Populația PPI a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele trei doze de vaccin la intervalele de timp predefinite, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, au îndeplinit criteriile predefinite pentru intervalul dintre vizita din Luna 6 și vizita din Luna 7, au fost seronegative la tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1, iar femeile cu vârsta de 16 până la 26 ani au fost PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV anterior administrării dozei 1 timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

[§]mMU=miliunități Merck.

[¶]valoarea p <0,001.

[#]Demonstrarea non-inferiorității a necesitat ca limita inferioară a Î 95 % din raportul MGT să fie mai mare decât 0,67.

Î=Interval de încredere.

MGT=Media geometrică a titrurilor.

cLIA= teste imune competitive Luminex.

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză.

n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză.

Studiile care susțin eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58

Eficacitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu comparator activ, dublu-orb, randomizat (Protocolul 001) care a inclus un număr total de 14204 femei (Gardasil 9 = 7099; vaccinul HPV-4 = 7105). Subiecții au fost monitorizați până la 67 luni după administrarea dozei 3, cu o durată mediană de 43 luni după administrarea dozei 3.

Gardasil 9 a fost eficace în prevenirea infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 (Tabelul 4). De asemenea, Gardasil 9 a redus incidența rezultatelor anormale ale testului Papanicolau, a procedurilor cervicale și la nivelul organelor genitale externe (de exemplu biopsii) și a procedurilor terapeutice cervicale definitive asociate cu HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 (Tabelul 4).

Tabelul 4: Analiza eficacității Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 în rândul populației PPE[‡] alcătuită din femei cu vârsta de 16 până la 26 ani

Criteriu final de evaluare a afecțiunii	Gardasil 9 N=7099		Vaccinul HPV-4 N=7105		% Eficacitate** (ÎN 95 %)
	n	Număr de cazuri*	n	Număr de cazuri*	
CIN 2/3, AIS, neoplasm cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, neoplasm vulvar și neoplasm vaginal determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infecție persistentă ≥6 luni determinată de HPV 31, 33, 45, 52, 58^s	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infecție persistentă ≥12 luni determinată de HPV 31, 33, 45, 52, 58[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Rezultate citologice anormale de tip ASC-US HPV-HR pozitiv sau rezultate anormale mai grave ale frotiului Papanicolau[#] determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Proceduri terapeutice definitive la nivelul colului uterin determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]Populația PPE a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin în decurs de un an de la includerea în studiu, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 31, 33, 45, 52 și 58) anterior administrării dozei 1 și care au rămas PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

N = Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză.

n = Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză.

§ Infecție persistentă detectată în probele recoltate cu ocazia a două sau mai multe vizite consecutive efectuate la distanță de 6 luni (interval permis de ±1 lună pentru efectuarea vizitelor).

¶ Infecție persistentă detectată în probele recoltate cu ocazia a trei sau mai multe vizite consecutive efectuate la distanță de 6 luni (interval permis de ±1 lună pentru efectuarea vizitelor).

test Papanicolau.

Î = Interval de încredere.

ASC-US = Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată.

HR = Risc înalt.

* Număr de persoane cu cel puțin o vizită de monitorizare după Luna 7.

** Subiecții au fost monitorizați timp de până la 67 luni după administrarea dozei 3 (mediana 43 luni după administrarea dozei 3).

^a Nu s-au diagnosticat cazuri de neoplasm cervical, VIN 2/3, neoplasm vulvar și neoplasm vaginal în rândul populației PPE.

[†] Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse (LEEP) sau conizație.

Evaluarea suplimentară a eficacității Gardasil 9 împotriva tipurilor de HPV din vaccin

Deoarece eficacitatea Gardasil 9 nu a putut fi evaluată comparativ cu placebo, s-au efectuat următoarele analize exploratorii.

Evaluarea eficacității Gardasil 9 împotriva afecțiunilor cervicale de grad înalt determinate de tipurile de HPV din vaccin în cadrul PPE

Eficacitatea Gardasil 9 împotriva CIN 2 sau a afecțiunilor cervicale mai grave determinate de tipurile de HPV din vaccin, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 94,4 % (Î 95 % 78,8; 99,0), cu un raport de 2/5952 față de 36/5947 cazuri. Eficacitatea Gardasil 9 împotriva CIN 3 determinate de tipurile de HPV din vaccin, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 100 % (Î 95 % 46,3; 100,0), cu un raport de 0/5952 față de 8/5947 cazuri.

Impactul Gardasil 9 asupra biopsiei cervicale și a procedurilor terapeutice definitive asociate cu tipurile de HPV din vaccin în cadrul PPE

Eficacitatea Gardasil 9 asupra biopsiei cervicale asociate cu tipurile de HPV din vaccin, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 95,9 % (Î 95 % 92,7; 97,9), cu un raport de 11/6016 față de 262/6018 cazuri. Eficacitatea Gardasil 9 față de procedurile terapeutice cervicale definitive (inclusiv procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse [LEEP] sau conizație) asociate cu tipurile de HPV din vaccin, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 90,7 % (Î 95 % 76,3; 97,0), cu un raport de 4/6016 față de 43/6018 cazuri.

Studii privind eficacitatea pe termen lung

Un subgrup de subiecți este în prezent monitorizat timp de 10 până la 14 ani după vaccinare cu Gardasil 9 pentru a se determina siguranța, imunogenitatea și eficacitatea împotriva afecțiunilor clinice determinate de tipurile de HPV din vaccin.

În cadrul extensiilor pe termen lung ale Protocoalelor 001 și 002 din studiile clinice, eficacitatea a fost observată în rândul populației PPE. Populația PPE a fost alcătuită din persoane:

- cărora li s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin în decurs de 1 an de la includerea în studiu, fără abateri majore de la protocolul de studiu,
- care au fost seronegative la tipul (tipurile) relevante de HPV din vaccin anterior administrării dozei 1 și, în rândul femeilor cu vârsta de 16 până la 26 ani, au fost PCR negative la tipul (tipurile) relevante de HPV din vaccin anterior administrării dozei 1 până la o lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

În cadrul Protocolului 001 al studiului de tip registru, nu s-au observat cazuri de CIN de grad înalt determinate de tipurile de HPV din vaccin pentru o perioadă de până la 9,5 ani după administrarea dozei 3 (durată mediană a perioadei de monitorizare de 6,3 ani) la femei (n=1448) care au avut vârsta de 16 până la 26 ani la momentul vaccinării cu Gardasil 9.

În cadrul Protocolului 002 al studiului extins, nu s-au observat cazuri de neoplazie intraepitelială de

grad înalt sau veruci genitale pentru o perioadă de până la 11,0 ani după administrarea dozei 3 (durată mediană a perioadei de monitorizare de 10,0 ani) la fete (n=872) și de până la 10,6 ani după administrarea dozei 3 (durată mediană a perioadei de monitorizare de 9,9 ani) la băieți (n=262) care au avut vârsta de 9 până la 15 ani la momentul vaccinării cu Gardasil 9. Ratele de incidență a infecțiilor persistente 6 luni la fete și băieți, determinate de tipurile de HPV din vaccin, observate în timpul studiului, au fost de 52,4 și respectiv de 54,6 la 10000 persoană-ani și s-au încadrat în intervalele ratelor de incidență preconizate în cadrul cohortelor vaccinate, cu vârsta similară (pe baza rezultatelor din studiile anterioare de eficacitate efectuate cu Gardasil 9 și vaccinul HPV-4).

Imunogenitate

Nu s-a determinat titrul minim al anticorpilor anti-HPV care conferă eficacitate protectivă.

Testele imunologice cu standarde specifice în funcție de tipul viral au fost utilizate pentru a evalua imunogenitatea corespunzătoare fiecărui tip HPV din componența vaccinului. Aceste teste au măsurat titrurile de anticorpi împotriva epitopilor neutralizanți pentru fiecare tip HPV. Scalele corespunzătoare acestor teste sunt unice pentru fiecare tip HPV; astfel, comparațiile între tipuri și alte teste sunt inadecvate.

Răspunsul imun la Gardasil 9 în Luna 7

Imunogenitatea a fost măsurată prin (1) proporția de persoane seropozitive pentru anticorpi împotriva tipului HPV relevant din componența vaccinului și (2) media geometrică a titrurilor (MGT).

Gardasil 9 a indus răspunsuri solide anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 și anti-HPV 58 măsurate în Luna 7, în cadrul Protocoalelor 001, 002, 004, 005, 007 și GDS01C/Protocolul 009. În studiile clinice, între 99,2 % și 100 % dintre persoanele din cadrul tuturor grupurilor testate cărora li s-a administrat Gardasil 9 au prezentat status seropozitiv pentru anticorpi împotriva tuturor celor 9 tipuri din componența vaccinului până în Luna 7. Valorile MGT au fost mai mari în cazul fetelor și băieților decât al femeilor cu vârsta de 16 până la 26 ani și mai mari în cazul băieților decât în cazul fetelor și femeilor. Așa cum era de așteptat, valorile MGT observate în cazul femeilor cu vârsta de 27 până la 45 ani (Protocolul 004) au fost mai mici decât cele observate la femeile cu vârsta de 16 până la 26 ani.

Răspunsurile imune anti-HPV în Luna 7 în rândul fetelor/băieților cu vârsta de 9 până la 15 ani au fost comparabile cu răspunsurile anti-HPV în rândul femeilor cu vârsta de 16 până la 26 ani în cadrul bazei de date combinate a studiilor de evaluare a imunogenității pentru Gardasil 9.

Pe baza acestei imunogenități comparative, se deduce eficacitatea Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta de 9 până la 15 ani.

În cadrul Protocolului 003, valorile MGT de anticorpi anti-HPV în Luna 7 în rândul băieților și bărbaților (BH) cu vârsta de 16 până la 26 ani au fost comparabile cu cele ale MGT de anticorpi anti-HPV în rândul fetelor și femeilor cu vârsta de 16 până la 26 ani, pentru tipurile de HPV din vaccin. S-a observat, de asemenea, un nivel înalt de imunogenitate în rândul BSB cu vârsta de 16 până la 26 ani, însă mai mică decât în cazul BH, într-o manieră similară vaccinului HPV-4. În cadrul Protocolului 020/GDS07C, valorile MGT de anticorpi anti-HPV în Luna 7 în rândul băieților și bărbaților (BH) cu vârsta de 16 până la 26 ani au fost comparabile cu cele ale MGT de anticorpi anti-HPV în rândul băieților și bărbaților (BH) cu vârsta de 16 până la 26 ani cărora li s-a administrat vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18. Aceste rezultate susțin eficacitatea Gardasil 9 în rândul populației de sex masculin.

În cadrul Protocolului 004, valorile MGT de anticorpi anti-HPV în Luna 7 în rândul femeilor cu vârsta de 27 până la 45 ani au fost non-inferioare față de valorile MGT de anticorpi anti-HPV în rândul fetelor și femeilor cu vârsta de 16 până la 26 ani pentru HPV tipurile 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, cu raporturi ale valorilor MGT cuprinse între 0,66 și 0,73. În cadrul analizei post-hoc pentru HPV tipurile 6 și 11, raporturile valorilor MGT au fost de 0,81 și respectiv 0,76. Aceste rezultate susțin

eficacitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta de 27 până la 45 ani.

Persistența răspunsului imun la Gardasil 9

În cadrul extensiilor de monitorizare pe termen lung ale Protocoalelor 001 și 002 din studiile clinice, a fost observată persistența răspunsurilor imune prin formare de anticorpi:

- timp de cel puțin 5 ani la femei care aveau vârsta de 16 până la 26 ani la momentul vaccinării cu Gardasil 9; în funcție de tipul HPV, 78 până la 100 % dintre subiecți au fost seropozitivi; cu toate acestea, eficacitatea s-a menținut la toți subiecții până la sfârșitul studiului, indiferent dacă erau sau nu seropozitivi pentru oricare dintre tipurile HPV din componența vaccinului (până la 67 luni după administrarea dozei 3, durată mediană a perioadei de monitorizare de 43 luni după administrarea dozei 3),
- timp de cel puțin 10 ani la fete și băieți care aveau vârsta de 9 până la 15 ani la momentul vaccinării cu Gardasil 9; în funcție de tipul HPV, 81 până la 98 % dintre subiecți au fost seropozitivi.

Dovada unui răspuns anamnestic (memorie imună)

La femeile vaccinate care au fost seropozitive la tipul(tipurile) relevante de HPV înainte de vaccinare, s-a evidențiat un răspuns anamnestic. În plus, femeile (n=150) cărora li s-au administrat 3 doze de Gardasil 9 în cadrul Protocolului 001 și o doză rapel 5 ani mai târziu, au prezentat un răspuns anamnestic rapid și puternic care a depășit valorile MGT anti-HPV observate la 1 lună după administrarea dozei 3.

Administrarea Gardasil 9 la persoane vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4

Protocolul 006 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la 921 fete și femei (cu vârsta de 12 până la 26 ani) care au fost vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4. La subiecții cărora li s-a administrat Gardasil 9 după administrarea a 3 doze de vaccin HPV-4, a existat un interval de cel puțin 12 luni între încheierea schemei de vaccinare cu vaccinul HPV-4 și inițierea schemei de vaccinare cu 3 doze de Gardasil 9 (intervalul de timp a variat între aproximativ 12 și 36 luni).

Statusul seropozitiv la tipurile de HPV din vaccin în rândul populației per protocol a variat între 98,3 și 100 % până în Luna 7 la persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9. Valorile MGT anti-HPV tipurile 6, 11, 16, 18 au fost mai mari decât în rândul persoanelor cărora nu li s-a administrat anterior vaccinul HPV-4 în alte studii, în timp ce valorile MGT anti-HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 au fost mai mici. Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Imunogenitatea la subiecți infectați cu HIV

Nu s-a efectuat niciun studiu clinic cu Gardasil 9 la persoanele infectate cu HIV.

Un studiu în cadrul căruia au fost documentate siguranța și imunogenitatea vaccinului HPV-4 a fost efectuat la 126 subiecți infectați cu HIV cu vârsta de 7 până la 12 ani, cu un procent inițial de celule CD4 ≥ 15 și tratați timp de cel puțin 3 luni cu tratament antiretroviral înalt activ (HAART) în cazul subiecților cu un procent al CD4 < 25 (dintre care la 96 s-a administrat vaccinul HPV-4). Seroconversia pentru toate cele patru antigene a survenit la mai mult de 96 % dintre subiecți. Valorile MGT au fost ceva mai mici decât cele raportate la subiecții de aceeași vârstă din alte studii, neinfecțați cu HIV. Relevanța clinică a răspunsului scăzut nu este cunoscută. Profilul de siguranță a fost similar cu cel al subiecților neinfecțați cu HIV din alte studii. Procentul CD4 sau concentrația plasmatică a ARN HIV nu au fost afectate de vaccinare.

Răspunsurile imune la Gardasil 9 utilizând o schemă cu 2 doze la persoane cu vârsta de 9 până la 14 ani

Protocolul 010 a măsurat răspunsurile în anticorpi anti-HPV la cele 9 tipuri de HPV, după vaccinarea cu Gardasil 9, în cadrul următoarelor grupuri: fete și băieți cu vârsta de 9 până la 14 ani cărora li s-au

administrat 2 doze la un interval de 6 luni sau 12 luni (+/- 1 lună); fete cu vârsta de 9 până la 14 ani cărora li s-au administrat 3 doze (la 0, 2, 6 luni); și femei cu vârsta de 16 până la 26 ani cărora li s-au administrat 3 doze (la 0, 2, 6 luni).

La o lună după administrarea ultimei doze din schema de vaccinare, între 97,9 % și 100 % dintre subiecții din toate grupurile au devenit seropozitivi pentru anticorpi împotriva celor 9 tipuri de HPV din vaccin. Valorile MGT au fost mai mari la fetele și băieții cărora li s-au administrat 2 doze de Gardasil 9 (fie la 0, 6 luni, fie la 0, 12 luni) decât la fete și femei cu vârsta de 16 până la 26 ani cărora li s-au administrat 3 doze de Gardasil 9 (la 0, 2, 6 luni) pentru fiecare dintre cele 9 tipuri de HPV ale vaccinului. Pe baza comparației imunogenității, se determină eficacitatea administrării unei scheme cu 2 doze Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta de 9 până la 14 ani.

În același studiu, la fete și băieți cu vârsta de 9 până la 14 ani, valorile MGT la o lună după ultima doză de vaccin au fost mai mici din punct de vedere numeric, pentru unele tipuri de HPV din vaccin, după administrarea unei scheme cu 2 doze decât după utilizarea unei scheme cu 3 doze (cum sunt HPV tipurile 18, 31, 45 și 52 după 0, 6 luni și HPV tipul 45 după 0, 12 luni). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

La fete și băieți cărora li s-au administrat 2 doze la interval de 6 sau 12 luni (+/- 1 lună), persistența răspunsului imun prin formarea de anticorpi a fost demonstrată până în Luna 36; în funcție de tipul de HPV, 81 % până la 99 % dintre fetele și băieții cărora li s-au administrat 2 doze la interval de 6 luni și 88 % până la 100 % dintre fetele și băieții cărora li s-au administrat 2 doze la interval de 12 luni au fost seropozitivi. În Luna 36, valorile MGT la fete și băieți cu vârsta de 9 până la 14 ani cărora li s-au administrat 2 doze la interval de 6 luni (+/- 1 lună) au rămas non-inferioare valorilor MGT la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani cărora li s-au administrat 3 doze de Gardasil 9.

În cadrul unui studiu clinic, persistența răspunsului imun prin formarea de anticorpi a fost demonstrată pentru o perioadă de cel puțin 10 ani la fete cu vârsta de 9 până la 13 ani cărora li s-au administrat 2 doze de vaccin HPV-4.

Nu a fost stabilită durata de protecție a unei scheme cu 2 doze Gardasil 9.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii specifice cu Gardasil 9 la femeile gravide. Vaccinul HPV-4 a fost utilizat cu rol de control activ în cadrul programului de dezvoltare clinică pentru Gardasil 9.

În perioada de dezvoltare clinică a Gardasil 9, la 2586 femei (1347 în grupul la care s-a administrat Gardasil 9, comparativ cu 1239 în grupul la care s-a administrat vaccinul HPV-4) s-a raportat cel puțin o sarcină. La persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 sau vaccinul HPV-4, tipurile de anomalii sau proporția sarcinilor cu un rezultat advers au fost comparabile și concordante cu cele din populația generală (vezi pct. 4.6).

Prevenirea papilomatozei respiratorii recurente cu debut juvenil (PRRDJ) prin vaccinarea fetelor și femeilor aflate la vârsta fertilă

PRRDJ este determinată de infecția căilor respiratorii superioare, în principal cu HPV tipurile 6 și 11, dobândită prin transmitere verticală (de la mamă la copil) în timpul nașterii. Studiile observaționale din SUA și Australia au arătat că introducerea vaccinului HPV-4 începând din 2006 a dus la scăderea incidenței PRRDJ la nivelul populației.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu privind toxicitatea după doze repetate efectuat la șobolan, care a inclus o evaluare a toxicității după o doză unică și a tolerabilității locale, nu a evidențiat niciun risc special pentru om.

Gardasil 9 administrat la femelele de șobolan nu a avut efecte asupra capacității de împerechere, fertilității sau dezvoltării embrio/fetale.

Gardasil 9 administrat la femelele de șobolan nu a avut efecte asupra dezvoltării, comportamentului, capacității de reproducere sau asupra fertilității puilor. Anticorpii împotriva tuturor celor 9 tipuri de HPV au fost transmiși la pui în timpul perioadei de gestație și de lactație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Histidină
Polisorbat 80
Borax
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Gardasil 9 suspensie injectabilă:

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Gardasil 9 trebuie administrat cât mai repede posibil după ce a fost scos din frigider.

Datele de stabilitate arată stabilitatea componentelor vaccinului timp de 96 ore în cazul păstrării la temperaturi între 8 °C și 40 °C sau timp de 72 ore în cazul păstrării la temperaturi între 0 °C și 2 °C. După acest interval, Gardasil 9 trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date au scopul de a oferi recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul variațiilor temporare de temperatură.

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută:

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela. A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Gardasil 9 trebuie administrat cât mai repede posibil după ce a fost scos din frigider.

Datele de stabilitate arată stabilitatea componentelor vaccinului timp de 96 ore în cazul păstrării la temperaturi între 8 °C și 40 °C sau timp de 72 ore în cazul păstrării la temperaturi între 0 °C și 2 °C. După acest interval, Gardasil 9 trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date au scopul de a oferi recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul variațiilor temporare de temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Gardasil 9 suspensie injectabilă:

0,5 ml suspensie într-un flacon (sticlă) cu dop (halobutil) și un capac din plastic detașabil (peste banda circulară din aluminiu) în ambalaj cu 1 doză.

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută:

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă) cu piston (cauciuc bromobutilic cu înveliș din FluroTec siliconat) și un capac (amestec sintetic izopren-bromobutil), în mărimi de ambalaj de 1 sau 10 doze cu ace sau într-o mărime de ambalaj de 10 doze fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Gardasil 9 suspensie injectabilă:

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- A se agita bine înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. A se arunca vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- Se extrage doza de 0,5 ml de vaccin din flaconul unidoză, utilizând un ac și o seringă sterile.
- A se injecta imediat intramuscular (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută:

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- A se agita bine seringa preumplută înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. A se arunca vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- A se alege acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea intramusculară (i.m.).

- În ambalajele cu ace, sunt furnizate câte două ace cu lungimi diferite, pentru fiecare seringă.
- A se atașa acul rotindu-l în direcția acelor de ceasornic, până când acesta se fixează ferm pe seringă. A se administra întreaga doză conform protocolului standard.
- A se injecta imediat intramuscular (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 iunie 2015
 Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
S.U.A.

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486
S.U.A.

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE
Flacon unidoză, ambalaj cu 1 doză**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml):

HPV tip 6, proteina L1	30 µg
HPV tip 11 și 18, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	60 µg
HPV tip 31, 33, 45, 52 și 58, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (0,5 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, histidină, polisorbit 80, borax, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
1 flacon (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1007/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
TEXT ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Gardasil 9 injectabil
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MSD

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**
Seringă preumplută cu 2 ace, ambalaj cu 1, 10 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml):

HPV tip 6, proteina L1	30 µg
HPV tip 11 și 18, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	60 µg
HPV tip 31, 33, 45, 52 și 58, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (0,5 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, histidină, polisorbit 80, borax, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă

1 seringă preumplută (0,5 ml) cu 2 ace

10 seringi preumplute (0,5 ml) cu 2 ace fiecare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringa în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE
Seringă preumplută, ambalaj cu 10 doze**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml):

HPV tip 6, proteina L1	30 µg
HPV tip 11 și 18, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	60 µg
HPV tip 31, 33, 45, 52 și 58, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (0,5 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, histidină, polisorbit 80, borax, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
10 seringi preumplute (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1007/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Text etichetă seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Gardasil 9 injectabil
i.m.
Vaccin papilomavirus uman 9-valent

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MSD

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Gardasil 9 suspensie injectabilă

Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9
3. Cum se administrează Gardasil 9
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil 9
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează

Gardasil 9 este un vaccin pentru copii și adolescenți începând cu vârsta de 9 ani și pentru adulți. El se administrează pentru a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV) tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58.

Aceste boli includ leziunile precanceroase și cancerul organelor genitale feminine (col uterin, vulvă și vagin), leziunile precanceroase și cancerul anusului și verucile genitale la bărbați și femei.

Gardasil 9 a fost studiat la persoane de sex masculin cu vârsta de 9 până la 26 ani și de sex feminin cu vârsta de 9 până la 45 ani.

Gardasil 9 oferă protecție împotriva tipurilor de HPV care provoacă cele mai multe cazuri de astfel de boli.

Gardasil 9 are scopul de a preveni apariția acestor boli. Vaccinul nu este utilizat pentru a trata bolile determinate de HPV. Gardasil 9 nu are niciun efect la persoanele care deja prezintă o infecție persistentă sau boală asociată oricărui tip de HPV din vaccin. Cu toate acestea, la persoanele care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Gardasil 9 poate proteja în continuare împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Gardasil 9 nu poate produce bolile determinate de HPV.

După vaccinarea unei persoane cu Gardasil 9, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) stimulează formarea de anticorpi împotriva celor nouă tipuri de HPV din componența vaccinului, pentru a ajuta la protecția împotriva bolilor cauzate de aceste tipuri virale.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează o primă doză de Gardasil 9, trebuie să încheiați schema completă de vaccinare tot cu Gardasil 9.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat deja un vaccin HPV, discutați cu

medicul dumneavoastră dacă Gardasil 9 este potrivit pentru dumneavoastră.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9

Nu trebuie să vi se administreze Gardasil 9 dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți alergic la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6, „celelalte componente”).
- ați prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil sau Silgard (HPV tipurile 6, 11, 16 și 18) sau Gardasil 9.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie;
- aveți un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice, a unei infecții cu HIV sau medicamentelor care influențează sistemul imunitar;
- aveți o boală care se manifestă cu febră mare. Cu toate acestea, o febră ușoară sau o infecție ușoară a tractului respirator superior (de exemplu o răceală) nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Leșinul, uneori însoțit de cădere, poate să apară (mai ales la adolescenți) ca urmare a oricărei injecții cu ac. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Gardasil 9 să nu asigure protecție completă la toate persoanele vaccinate.

Gardasil 9 nu protejează împotriva oricărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinarea nu înlocuiește controlul medical cervical periodic de rutină. Dacă sunteți femeie, **trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/testele Papanicolau, precum și măsurile de prevenire și protecție.**

Ce alte informații importante despre Gardasil 9 trebuie să cunoașteți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel.

Gardasil 9 împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Gardasil 9 poate fi administrat în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), dar în alt loc de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil 9 să nu aibă un efect optim dacă este administrat în același timp cu medicamente care suprimă sistemul imunitar.

Contraceptivele hormonale (de exemplu comprimatul contraceptiv) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil 9.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Gardasil 9 poate fi administrat femeilor care alăptează sau intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Gardasil 9 poate avea o influență ușoară și temporară asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Gardasil 9 conține clorură de sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Gardasil 9

Gardasil 9 se administrează prin injectare de către medicul dumneavoastră. Gardasil 9 este destinat adulților, adolescenților și copiilor începând cu vârsta de 9 ani.

Dacă aveți vârsta de 9 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei injectări

Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
 - A doua injectare: administrată la un interval cuprins între 5 și 13 luni după prima injectare
- Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 5 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare (nu mai devreme de o lună după prima doză)
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare (nu mai devreme de 3 luni după a doua doză)

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Dacă aveți vârsta de 15 ani și peste, la momentul primei injectări

Gardasil 9 trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare (nu mai devreme de o lună după prima doză)
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare (nu mai devreme de 3 luni după a doua doză)

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Gardasil 9, să completeze schema de vaccinare tot cu Gardasil 9.

Gardasil 9 trebuie administrat sub forma unei injecții efectuate în mușchi, acul trecând prin piele (de preferat în mușchiul din partea superioară a brațului sau coapsei).

Dacă uitați o doză de Gardasil 9

Dacă ați omis o injectare programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să

reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia. Atunci când Gardasil 9 vi se administrează ca o primă doză, completarea seriei de vaccinare trebuie să vi se facă tot cu Gardasil 9 și nu cu alt vaccin HPV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil 9 pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (durere, umflare și înroșire) și durere de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (vânătăi și mâncărimi), febră, oboseală, amețeli și greață.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): mărire a ganglionilor (gât, axilă sau zona inghinală), blânde (urticarie), leșinul însoțit uneori de tremurături sau rigiditate, vărsături; dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite, frisoane, senzație generală de rău.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane): reacții alergice.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): reacții alergice grave (reacție anafilactică).

La administrarea Gardasil 9 în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitice [inactivat], în cursul aceleiași vizite medicale, au existat mai multe cazuri de umflare la nivelul locului de injectare.

A fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu GARDASIL sau SILGARD și ar putea fi observate și după administrarea GARDASIL 9:

Au fost raportate reacții alergice. Unele dintre aceste reacții au fost severe. Simptomele pot include dificultate la respirație și respirație șuierătoare.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, picioarelor și părții superioare a corpului sau stare de confuzie (sindromul Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată); sângerări sau vânătăi apărute mai ușor decât în mod normal și infecție a pielii la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gardasil 9

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gardasil 9

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare dintre tipurile de papilomavirus uman (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58).

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Sulfatul hidroxifosfat amorf de aluminiu este inclus în vaccin ca adjuvant.

Adjuvanții sunt incluși pentru a îmbunătăți răspunsul imun la administrarea vaccinurilor.

Celelalte componente ale suspensiei vaccinului sunt: clorură de sodiu, histidină, polisorbitat 80, borax și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil 9 și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil 9 suspensie injectabilă conține 0,5 ml.

Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.

Gardasil 9 este disponibil într-un ambalaj cu 1 doză.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Gardasil 9 suspensie injectabilă:**

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- Agitați bine înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- Extrageți doza de 0,5 ml de vaccin din flacon, utilizând un ac și o seringă sterile.
- Injectați imediat pe cale intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9
3. Cum se administrează Gardasil 9
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil 9
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează

Gardasil 9 este un vaccin pentru copii și adolescenți începând cu vârsta de 9 ani și pentru adulți. El se administrează pentru a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV) tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58.

Aceste boli includ leziunile precanceroase și cancerul organelor genitale feminine (col uterin, vulvă și vagin), leziunile precanceroase și cancerul anusului și verucile genitale la bărbați și femei.

Gardasil 9 a fost studiat la persoane de sex masculin cu vârsta de 9 până la 26 ani și de sex feminin cu vârsta de 9 până la 45 ani.

Gardasil 9 oferă protecție împotriva tipurilor de HPV care provoacă cele mai multe cazuri de astfel de boli.

Gardasil 9 are scopul de a preveni apariția acestor boli. Vaccinul nu este utilizat pentru a trata bolile determinate de HPV. Gardasil 9 nu are niciun efect la persoanele care deja prezintă o infecție persistentă sau boală asociată oricărui tip de HPV din vaccin. Cu toate acestea, la persoanele care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Gardasil 9 poate proteja în continuare împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Gardasil 9 nu poate produce bolile determinate de HPV.

După vaccinarea unei persoane cu Gardasil 9, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) stimulează formarea de anticorpi împotriva celor nouă tipuri de HPV din componența vaccinului, pentru a ajuta la protecția împotriva bolilor cauzate de aceste tipuri virale.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează o primă doză de Gardasil 9, trebuie să încheiați schema completă de vaccinare tot cu Gardasil 9.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat deja un vaccin HPV, discutați cu

medicul dumneavoastră dacă Gardasil 9 este potrivit pentru dumneavoastră.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9

Nu trebuie să vi se administreze Gardasil 9 dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți alergic la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6, „celelalte componente”).
- ați prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil sau Silgard (HPV tipurile 6, 11, 16 și 18) sau Gardasil 9.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie;
- aveți un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice, a unei infecții cu HIV sau medicamentelor care influențează sistemul imunitar;
- aveți o boală care se manifestă cu febră mare. Cu toate acestea, o febră ușoară sau o infecție ușoară a tractului respirator superior (de exemplu o răceală) nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Leșinul, uneori însoțit de cădere, poate să apară (mai ales la adolescenți) ca urmare a oricărei injecții cu ac. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Gardasil 9 să nu asigure protecție completă la toate persoanele vaccinate.

Gardasil 9 nu protejează împotriva oricărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinarea nu înlocuiește controlul medical cervical periodic de rutină. Dacă sunteți femeie, **trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/testele Papanicolau, precum și măsurile de prevenire și protecție.**

Ce alte informații importante despre Gardasil 9 trebuie să cunoașteți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel.

Gardasil 9 împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Gardasil 9 poate fi administrat în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), dar în alt loc de injecție (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil 9 să nu aibă un efect optim dacă este administrat în același timp cu medicamente care suprimă sistemul imunitar.

Contraceptivele hormonale (de exemplu comprimatul contraceptiv) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil 9.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Gardasil 9 poate fi administrat femeilor care alăptează sau intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Gardasil 9 poate avea o influență ușoară și temporară asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Gardasil 9 conține clorură de sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Gardasil 9

Gardasil 9 se administrează prin injectare de către medicul dumneavoastră. Gardasil 9 este destinat adulților, adolescenților și copiilor începând cu vârsta de 9 ani.

Dacă aveți vârsta de 9 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei injectări

Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
 - A doua injectare: administrată la un interval cuprins între 5 și 13 luni după prima injectare
- Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 5 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare (nu mai devreme de o lună după prima doză)
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare (nu mai devreme de 3 luni după a doua doză)

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Dacă aveți vârsta de 15 ani și peste, la momentul primei injectări

Gardasil 9 trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare (nu mai devreme de o lună după prima doză)
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare (nu mai devreme de 3 luni după a doua doză)

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Gardasil 9, să completeze schema de vaccinare tot cu Gardasil 9.

Gardasil 9 trebuie administrat sub forma unei injecții efectuate în mușchi, acul trecând prin piele (de preferat în mușchiul din partea superioară a brațului sau coapsei).

Dacă uitați o doză de Gardasil 9

Dacă ați omis o injectare programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să

reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia. Atunci când Gardasil 9 vi se administrează ca o primă doză, completarea seriei de vaccinare trebuie să vi se facă tot cu Gardasil 9 și nu cu alt vaccin HPV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil 9 pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (durere, umflare și înroșire) și durere de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (vânătăi și mâncărimi), febră, oboseală, amețeli și greață.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): mărire a ganglionilor (gât, axilă sau zona inghinală), blânde (urticarie), leșinul însoțit uneori de tremurături sau rigiditate, vărsături; dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite, frisoane, senzație generală de rău.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane): reacții alergice.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): reacții alergice grave (reacție anafilactică).

La administrarea Gardasil 9 în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitice [inactivat], în cursul aceleiași vizite medicale, au existat mai multe cazuri de umflare la nivelul locului de injectare.

A fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu GARDASIL sau SILGARD și ar putea fi observate și după administrarea GARDASIL 9:

Au fost raportate reacții alergice. Unele dintre aceste reacții au fost severe. Simptomele pot include dificultate la respirație și respirație șuierătoare.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, picioarelor și părții superioare a corpului sau stare de confuzie (sindromul Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată); sângerări sau vânătăi apărute mai ușor decât în mod normal și infecție a pielii la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gardasil 9

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta seringii, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gardasil 9

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare dintre tipurile de papilomavirus uman (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58).

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Sulfatul hidroxifosfat amorf de aluminiu este inclus în vaccin ca adjuvant.

Adjuvanții sunt incluși pentru a îmbunătăți răspunsul imun la administrarea vaccinurilor.

Celelalte componente ale suspensiei vaccinului sunt: clorură de sodiu, histidină, polisorbitat 80, borax și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil 9 și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil 9 suspensie injectabilă conține 0,5 ml.

Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.

Gardasil 9 este disponibil în ambalaje cu 1 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a

deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Gardasil 9 suspensie injectabilă în seringă preumplută:**

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- Agitați bine seringă preumplută înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energetic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- Alegeți acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea intramusculară (i.m.).
- În ambalajele cu ace, sunt furnizate câte două ace cu lungimi diferite, pentru fiecare seringă.
- Atașați acul rotindu-l în direcția acelor de ceasornic, până când acesta se fixează ferm pe seringă. Administrați întreaga doză conform protocolului standard.

- Injectați imediat pe cale intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.