

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gardasil 9 suspensija injekcijām  
Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšļircē  
Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 6. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	30 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 11. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	40 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 16. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	60 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 18. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	40 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 31. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 33. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 45. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 52. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 58. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus

<sup>1</sup>Cilvēka papilomas vīruss = HPV (*Human Papillomavirus* – HPV).

<sup>2</sup>L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

<sup>3</sup>adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta papildvielas (0,5 miligrami Al).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.  
Suspensija injekcijām pilnšļircē.  
Dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gardasil 9 indicēts aktīvai imunizācijai personām no 9 gadu vecuma pret šādām HPV izraisītām slimībām:

- Dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres pirmsvēža bojājumi un vēzis, ko izraisa vakcīnas HPV tipi;
- Dzimumorgānu smailās kondilomas (*condyloma acuminata*), ko izraisa specifiski HPV tipi.

Svarīgu informāciju par datiem, kas pamato šīs indikācijas, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Gardasil 9 lietošana jāordinē atbilstoši oficiālajām rekomendācijām.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

*Personas no 9 līdz 14 gadiem ieskaitot, pirmreizējas vakcinācijas brīdī*

Gardasil 9 var ievadīt atbilstoši 2 devu (0., 6. – 12. mēnesī) vakcinācijas shēmai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Otrā vakcīnas deva jāievada starp 5 un 13 mēnešiem pēc pirmās devas. Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta agrāk nekā 5 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva

Gardasil 9 var ievadīt atbilstoši 3 devu vakcinācijas shēmai (0., 2., 6. mēnesī).

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā.

*Personas no 15 gadu vecuma pirmreizējas vakcinācijas brīdī*

Gardasil 9 jāievada atbilstoši 3 devu vakcinācijas shēmai (0., 2., 6. mēnesī).

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā.

Gardasil 9 lietošanai ir jābūt saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

Personām, kas saņem pirmo Gardasil 9 devu, ieteicams pabeigt vakcinācijas kursu ar Gardasil 9 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Revakcinācijas nepieciešamība nav noteikta.

Ar Gardasil 9 nav veikti pētījumi par jauktas shēmas (savstarpēji aizstājamām) HPV vakcīnām.

Personas, kas iepriekš vakcinētas ar 3 devu kvadrivalentās HPV 6., 11., 16. un 18. tipu vakcīnas shēmu (Gardasil vai Silgard), kas turpmāk tiks saukta par qHPV vakcīnu, var saņemt 3 Gardasil 9 devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija < 9 gadu vecumā*

Gardasil 9 drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 9 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Sieviešu populācija ≥ 27 gadu vecumā*

Gardasil 9 drošums un efektivitāte, lietojot 27 gadus vecām un vecākām sievietēm, nav pētīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamā ievadīšanas vieta ir augšdelma deltoīdais apvidus vai augšstilba augšējais anterolaterālais apvidus.

Gardasil 9 nedrīkst injicēt intravaskulāri, subkutāni vai intradermāli. Vakcīnu nedrīkst samaisīt vienā šļircē ne ar kādām citām vakcīnām vai šķīdumiem.

Norādījumus par apiešanos ar vakcīnu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Personas, kam jau ir bijusi paaugstināta jutība pret Gardasil 9 vai Gardasil/Silgard ievadīšanu, turpmākās Gardasil 9 devas nedrīkst saņemt.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lēmumu vakcinēt jāpieņem katrai personai individuāli, ņemot vērā iepriekšējo HPV ietekmes risku un iespējamo ieguvumu no vakcinācijas.

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstoši ārstēšanai un uzraudzībai, jo retos gadījumos pēc vakcīnas ievadīšanas var parādīties anafilaktiskas reakcijas.

Kā psihogēna reakcija uz injekciju, īpaši pusaudžiem, pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās reizēm var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tam var sekot vairāki neiroloģiski simptomi, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas kustības atgūšanās laikā. Tādēļ vakcinētās personas jānovēro apmēram 15 minūtes pēc vakcinācijas. Svarīgi nodrošināt apstākļus, lai izvairītos no kritiena laikā gūtajiem ievainojumiem.

Vakcinācija jāatliek personām, kurām ir smaga akūta slimība kopā ar drudzi, taču neliela infekcija, piemēram, viegla augšējo elpceļu infekcija vai neliels drudzis, nav kontrindikācija imunizācijai.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, vakcinācija ar Gardasil 9 nenodrošina aizsardzību visiem tās saņēmējiem.

Vakcīna aizsargās tikai pret tām slimībām, ko izraisa HPV tipi, pret kuriem iedarbojas vakcīna (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Vakcīna paredzēta tikai profilaktiskai lietošanai, un tā neietekmē aktīvās HPV infekcijas vai klīniski manifestētas slimības. Vakcīnai nav pierādītas terapeitiskās efektivitātes. Tādēļ vakcīna nav indicēta dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres vēža, augstas pakāpes dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres displastisku bojājumu vai dzimumorgānu kondilomu ārstēšanai. Tā nav arī paredzēta, lai aizkavētu citu ar HPV saistītu diagnosticētu bojājumu progresēšanu.

Gardasil 9 nepasargā no bojājumiem ar vakcīnas sastāvā esošo HPV tipu personas, kuras inficētas ar šo HPV tipu pirms vakcinācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vakcinācija nevar aizstāt parasto dzemdes kakla skrīningu. Tā kā nav 100% efektīvu vakcīnu un Gardasil 9 nepasargās pret visiem HPV tiem vai pret esošu HPV infekciju, parastā dzemdes kakla skrīninga nepieciešamība saglabājas, un tā jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

Nav datu par Gardasil 9 lietošanu personām ar traucētu imūno atbildes reakciju. Tika vērtēts qHPV vakcīnas drošums un imunogenitāte 7 līdz 12 gadus veciem indivīdiem, kuri bija inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Personām ar imūnreakcijas traucējumiem spēcīgas imūnsupresīvas terapijas, ģenētiska defekta vai citu iemeslu dēļ var nebūt reakcijas pret vakcīnu.

Šī vakcīna ar piesardzību jāordinē personām ar trombocitopēniju vai jebkuriem koagulācijas traucējumiem, jo pēc intramuskulāras injekcijas šiem indivīdiem var parādīties asiņošana.

Pašlaik notiek ilgstoši novērojuma pētījumi aizsardzības ilguma noteikšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav datu par lietošanas drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu iespējamo savstarpēju Gardasil 9 aizstāšanu ar bivalentu vai kvadrivalentu HPV vakcīnu.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniskajos pētījumos lietošanas drošums un imunogenitāte personām, kuras 3 mēnešu laikā pirms vakcinācijas bija saņēmušas imūnglobulīnu vai no asinīm iegūtus produktus, nav pētīta.

##### Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Gardasil 9 var ordinēt vienlaikus ar kombinēto, revakcinācijai paredzētu vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomiēlīta [inaktivēto] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap -IPV) vakcīnas, nenovērojot nozīmīgu ietekmi uz imūnās atbildes reakciju pret jebkuru no šīm vakcīnām. To pamato rezultāti, kas iegūti klīniskajā pētījumā, kurā kombinētā dTap -IPV vakcīna tika ievadīta kopā ar pirmo Gardasil 9 devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Lietošana kopā ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos 60,2% sieviešu vecumā no 16 līdz 26 gadiem, kuras saņēma Gardasil 9, lietoja hormonālos kontraceptīvos līdzekļus vakcinācijas periodā. Hormonālo kontraceptīvo līdzekļu lietošana neietekmēja tipa specifisko imūno atbildes reakciju uz Gardasil 9.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Liels datu apjoms par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) neliecina par Gardasil 9 malformatīvu vai toksisku iedarbību uz augli/jaundzimušo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tomēr šie dati tiek uzskatīti par nepietiekamiem, lai Gardasil 9 lietošanu ieteiktu grūtniecības laikā. Vakcinācija jāatliek līdz grūtniecības beigām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Gardasil 9 drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Kopumā 92 sievietes, kuras baroja bērnu ar krūti un tika vakcinētas Gardasil 9 pētījumos. Pētījumos vakcīnas imunogenitāte bija salīdzināma mātēm, kuras baroja, un mātēm, kuras nebaroja bērnu ar krūti. Turklāt mātēm, kuras baroja bērnu ar krūti, novēroto blakusparādību raksturojums bija līdzīgs sievietēm vispārējā populācijā. Zīdaiņiem, kas vakcinācijas periodā tika baroti ar krūti, netika novērota neviena ar vakcīnu saistīta būtiska nevēlama blakusparādība.

##### Fertilitāte

Nav pieejami dati par Gardasil 9 ietekmi uz cilvēka auglību. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Gardasil 9 neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas 4.8. apakšpunktā "Nevēlamās blakusparādības" minētās blakusparādības var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## 4.8. Nevēlamās blakusparādības

### A. Drošuma profila kopsavilkums

7 klīniskos pētījumos personām ievadīja Gardasil 9 iekļaušanas pētījumā dienā un apmēram 2 un 6 mēnešus vēlāk. 14 dienas pēc katras Gardasil 9 injekcijas tika izvērtēts drošums, uzraudzībai izmantojot vakcinācijas karti (*vaccination report card* - VRC). Kopumā 15 776 personas (10 495 personas 16–26 gadu vecumā un 5281 pusaudzis 9–15 gadu vecumā iekļaušanas brīdī) saņēma Gardasil 9. Nevēlamu blakusparādību dēļ izstājās maz personu (0,1%).

Visbiežāk novērotās blakusparādības Gardasil 9 lietošanas laikā bija nevēlamas reakcijas injekcijas vietā (84,8% vakcinēto personu 5 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes) un galvassāpes (13,2% vakcinēto personu 15 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas.

### B. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

#### Klīniskie pētījumi

Blakusparādības, kas tika uzskatītas par vismaz iespējami saistītām ar vakcināciju, tika klasificētas atkarībā no biežuma.

Biežums ir norādīts šādi:

- ļoti bieži ( $\geq 1/10$ );
- bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pēc Gardasil 9 lietošanas, kuras klīniskajos pētījumos novērotas vismaz 1,0% pacientu

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Injekcijas vietā: sāpes, pietūkums, eritēma
	Bieži	Pireksija, noguruma sajūta Injekcijas vietā: nieze, asinsizplūdumi

Klīniskajā pētījumā ar 1053 veseliem pusaudžiem vecumā no 11 līdz 15 gadiem, lietojot pirmo Gardasil 9 devu kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai, biežāk tika ziņots par reakcijām injekcijas vietā (pietūkumu, apsārtumu), galvassāpēm un pireksiju. Vairumam pacientu novērotā atšķirība bija <10%, un tika ziņots par viegli vai mēreni izteiktām blakusparādībām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Pēcregistrācijas uzraudzības pieredze

qHPV vakcīnas pēcregistrācijas lietošanas laikā spontāni ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām, kas varētu rasties arī Gardasil 9 pēcregistrācijas lietošanas laikā. qHPV vakcīnas pēcregistrācijas lietošanas drošuma pieredze atbilst Gardasil 9, jo šīs vakcīnas satur 4 vienādus HPV tipu L1 proteīnus.

Tā kā šie ir brīvprātīgi ziņojumi par blakusparādībām nezināma lieluma populācijā, nav iespējams ticami noteikt to biežumu un visām blakusparādībām noskaidrot cēlonisko saistību ar vakcīnas lietošanu.

Infekcijas un infestācijas: celulīts injekcijas vietā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: idiopātiska trombocitopēniska purpura, limfadenopātija.

Imūnās sistēmas traucējumi: paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas, bronhospazma un nātrene.

Nervu sistēmas traucējumi: akūts izklaidēts encefalomiēlīts, Gijēna-Barē sindroms, sinkope, reizēm ar toniski-kloniskām kustībām.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: vemšana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi: artralģija, mialģija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: astēnija, drebuļi, savārgums.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Par pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Vakcīnas, papillomas vīrusu vakcīnas, ATĶ kods: J07BM03.

#### Darbības mehānisms

Gardasil 9 ir adjuvanta, neinfekcioza rekombinanta deviņvalenta vakcīna. Tā ir pagatavota no četrp HPV tipu (6., 11., 16. un 18.) qHPV vakcīnās Gardasil un Silgard un 5 papildu HPV tipu (31., 33., 45., 52., 58.) galvenā kapsīdas proteīna L1 augsti attīrītām, vīrusiem līdzīgām daļiņām (*virus-like particles – VLPs*). Vakcīnā izmantots tas pats amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta adjuvants, kas qHPV vakcīnā. VLPs nevar inficēt šūnas, vairoties vai izraisīt slimību. Uzskata, ka L1 VLP vakcīnu efektivitāti nosaka humorālās imūnās atbildes reakcijas veidošanās. Vakcīnā ietilpstošo vīrusu genotipi, kas ietver HPV 6., 11., 16., 18., 31., 33., 45., 52. un 58. tipu, turpmāk tiks saukti par vakcīnas HPV tipiem.

Ņemot vērā epidemioloģisko pētījumu rezultātus, ir paredzams, ka Gardasil 9 aizsargā pret HPV tipiem, kas izraisa aptuveni 90% dzemdes kakla vēža, vairāk nekā 95% adenokarcinomas *in situ* (AIS), 75–85% augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo neoplāziju (CIN 2/3), 85–90% ar HPV saistītu vulvas vēža, 90–95% ar HPV saistītu augstas pakāpes vulvas (VIN 2/3) intraepiteliālo neoplāziju, 80–85% ar HPV saistītu maksts vēža, 75–85% ar HPV saistītu augstas pakāpes maksts intraepiteliālo neoplāziju (VaIN 2/3), 90 – 95% ar HPV saistītu anālās atveres vēža, 85–90% ar HPV saistītu augstas pakāpes anālās atveres intraepiteliālo neoplāziju (AIN 2/3) un 90% no dzimumorgānu kondilomu gadījumu.

Gardasil 9 indikācijas pamato:

- līdzvērtīga Gardasil 9 imunogenitāte kā qHPV vakcīnai attiecībā uz HPV 6., 11., 16. un 18. tipu meitenēm 9 – 15 gadu vecumā, sievietēm un vīriešiem 16–26 gadu vecumā, tāpēc var uzskatīt,

ka Gardasil 9 efektivitāte pret persistējošu infekciju un slimību, kas saistīta ar HPV 6., 11., 16. vai 18. tipu ir līdzīga qHPV vakcīnas efektivitātei;

- efektivitātes pierādījums pret persistējošu infekciju un slimību, kas saistīta ar HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipu meitenēm un sievietēm 16 – 26 gadu vecumā, un
- līdzvērtīgas imunogenitātes pierādījums pret Gardasil 9 HPV tiem zēniem un meitenēm 9–15 gadu vecumā un vīriešiem 16 – 26 gadu vecumā, salīdzinot ar meitenēm un sievietēm 16–26 gadu vecumā.

### Klīniskie pētījumi par qHPV vakcīnu

#### **Efektivitāte sievietēm un vīriešiem vecumā no 16 līdz 26 gadiem**

Efektivitāte tika novērtēta 6 ar placebo kontrolētos, dubultmaskētos, randomizētos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos, vērtējot 28 413 personas (20 541 meiteni un sievieti 16 – 26 gadu vecumā, 4 055 zēnus un vīriešus 16 – 26 gadu vecumā, 3 817 sievietes 24 - 45 gadu vecumā). qHPV vakcīna efektīvi mazināja ar vakcīnas HPV 6., 11., 16. vai 18. tiem saistītu CIN (jebkuras pakāpes, arī CIN 2/3), AIS, dzimumorgānu kondilomu, VIN 2/3 un VaIN 2/3 sastopamību meitenēm un sievietēm, kas sākotnēji bija PCR negatīvas un seronegatīvas (2. tabula). qHPV vakcīna efektīvi mazināja ar vakcīnas HPV 6. un 11. tiem saistītu dzimumorgānu kondilomu sastopamības biežumu zēniem un vīriešiem, kas sākotnēji bija PCR negatīvi un seronegatīvi. Efektivitāte pret 1./2./3. pakāpes dzimumlocekļa/starpenes/perianālā apvidus intraepiteliālām neoplāzijām (PIN) vai dzimumlocekļa/starpenes/perianālā apvidus vēzi nav pierādīta, jo gadījumu skaits bija pārāk mazs, lai sasniegtu statistisku nozīmīgumu (2. tabula). qHPV vakcīna efektīvi mazināja ar vakcīnas HPV 6., 11., 16. vai 18. tiem saistītu 2. un 3. pakāpes anālās atveres intraepiteliālu neoplāziju (AIN) sastopamības biežumu zēniem un vīriešiem, kas sākotnēji bija PCR negatīvi un seronegatīvi (2. tabula).



2. tabula. qHPV vakcīnas efektivitātes analīze PPE\* populācijā attiecībā uz vakcīnas HPV tiem

Slimības iznākums	qHPV		Placebo kontrole		% efektivitāte (95% TI)
	N	Gadījumu skaits	N	Gadījumu skaits	
<b>16 – 26 gadus vecas meitenes un sievietes<sup>†</sup></b>					
Ar HPV 16. vai 18. saistīta CIN 2/3 vai AIS**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5–99,8)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistīta CIN (CIN 1, CIN 2/3) vai AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3–98,2)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistīta VIN 2/3	7772	0	7744	10	100,0 (67,2–100,0)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistīta VaIN 2/3	7772	0	7744	9	100,0 (55,4–100,0)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistītas dzimumorgānu kondilomas	7900	2	7902	193	99,0 (96,2–99,9)
<b>16 – 26 gadus veci zēni un vīrieši</b>					
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistīti ārīgi dzimumorgānu bojājumi***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1–98,2)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistītas dzimumorgānu kondilomas***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3–97,9)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistīta PIN 1/2/3***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1–100,0)
Ar HPV 6., 11., 16. vai 18. saistīta AIN 2/3****	194	3	208	13	74,9 (8,8–95,4)

\*Protokolam atbilstošajā populācijā bija personas, kas saņēma visas 3 vakcinācijas 1 gada laikā kopš iekļaušanas brīža, kam nebija nozīmīgu noviržu no pētījuma protokola un kas pirms 1. devas saņemšanas un līdz 1 mēnesim pēc 3. devas saņemšanas (7. mēnesis) nebija iepriekš inficējušies (PCR negatīvi un seronegatīvi) ar attiecīgā HPV tipa(-u) infekcijām (6., 11., 16. un 18. tipu).

<sup>†</sup>Kombinēto pētījumu analīzes bija plānotas prospektīvi, un tajās bija iekļauta līdzīgu iekļaušanas kritēriju izmantošana pētījumos.

N = personu skaits, kam pēc 7. mēneša bija vismaz viena novērošanas vizīte.

TI = ticamības intervāls.

\*\*Pacienti tika novēroti līdz pat 4 gadiem (mediāna bija 3,6 gadi).

\*\*\*Vidējais novērošanas periods bija 2,4 gadi.

\*\*\*\*Vidējais novērošanas periods bija 2,15 gadi.

### Efektivitāte sievietēm vecumā no 24 līdz 45 gadiem

qHPV vakcīnas efektivitāte 24 – 45 gadus vecām sievietēm tika novērtēta 1 placebo-kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (protokols 019, FUTURE III) kopumā iekļaujot 3817 sievietes.

Protokolam atbilstošajā populācijā qHPV vakcīnas efektivitāte pret kombinēto ar HPV 6., 11., 16. vai 18. tipu saistīto persistējošas infekcijas, dzimumorgānu kondilomu, vulvas un maksts bojājumu, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēža gadījumu sastopamību bija 88,7% (95% TI: 78,1, 94,8). qHPV vakcīnas efektivitāte pret kombinēto ar HPV 16. vai 18. tipu saistīto persistējošas infekcijas, dzimumorgānu kondilomu, vulvas un maksts bojājumu, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēža gadījumu sastopamību bija 84,7% (95% TI: 67,5, 93,7).

## **Ilgtermiņa efektivitātes pētījumi**

Pašlaik personu apakšgrupā pēc qHPV vakcinācijas līdz 10 – 14 gadiem tiek novērots drošums, imunogenitāte un aizsardzība pret klīniskām slimībām, kas saistītas ar HPV 6./11./16./18. tipiem.

Antivielu atbildes reakcijas saglabāšanās (pēc 3. devas ievadīšanas) 10 gadus ir novērota pusaudžiem, kas vakcinācijas brīdī bija 9–15 gadus veci; 9 gadus ir novērota sievietēm, kas vakcinācijas brīdī bija 16 – 23 gadus vecas; 9,5 gadus ir novērota vīriešiem, kas vakcinācijas brīdī bija 16 – 26 gadus veci, un 9,5 gadus sievietēm, kas vakcinācijas brīdī bija 24 – 45 gadus vecas.

Ilgtermiņa reģistrētā pētījuma pagarinājumā 16–23 gadus vecām sievietēm, kuras pamatpētījumā bija vakcinētas ar qHPV (n=2084), līdz pat aptuveni 12 gadiem netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts augstas pakāpes CIN gadījums). Šajā pētījumā ilgstoša aizsardzība statistiski tika demonstrēta aptuveni 10 gadus.

Ilgtermiņa klīniskā pētījuma pagarinājumā aizsardzība konstatēta visām personām pēc 3. devas ievadīšanas protokolam atbilstošajā populācijā (PPE). PPE populācijā bija personas:

- kas saņēma visas 3 vakcinācijas 1 gada laikā kopš iekļaušanas brīža, kam nebija nozīmīgu noviržu no pētījuma protokola,
- kas bija seronegatīvas pret attiecīgu HPV tipu(iem) (6., 11., 16. un 18.tipu) pirms 1. devas ievadīšanas, un starp personām vecumā no 16. gadiem pamatpētījumā iekļaušanas brīdī, kas pirms 1. devas saņemšanas un līdz 1 mēnesim pēc 3. devas saņemšanas (7. mēnesis) bija PCR negatīvas pret attiecīgu HPV tipu.

Šo klīnisko pētījumu pagarinājumos nav atklāts neviens augstas pakāpes intraepiteliālās neoplāzijas un dzimumorgānu smailo kondilomu gadījums personām, kas bija vakcinētas ar qHPV vakcīnu pamatpētījumā:

- 10,7 gadus ilgas novērošanas laikā meitenēm (n=369) un 10,6 gadus ilgas novērošanas laikā zēniem (n=326), kas vakcinācijas brīdī bija 9 – 15 gadus veci (vidējais novērošanas periods bija attiecīgi 10,0 un 9,9 gadi);
- 11,5 gadus ilgas novērošanas laikā vīriešiem (n=917), kas vakcinācijas brīdī bija 16 – 26 gadus veci (vidējais novērošanas periods bija 9,5 gadi); un
- 10,1 gadus ilgas novērošanas laikā sievietēm (n=685), kas vakcinācijas brīdī bija 24 – 45 gadus vecas (vidējais novērošanas periods bija 8,7 gadi).

## **Efektivitāte ar HIV inficētām personām**

Tika veikts pētījums, kas dokumentēja qHPV vakcīnas drošumu un imunogenitāti 126 HIV inficētām personām vecumā no 7 līdz 12 gadiem ar sākotnējo CD4%  $\geq 15$ , kuras vismaz 3 mēnešu garumā bija saņēmušas ļoti aktīvu pretretrovīrusu terapiju (HAART) personām ar CD4%  $< 25$  (no kurām 96 personām tika ievadīta qHPV vakcīna). Serokonversija pret visiem četriem antigēniem attīstījās vairāk nekā 96% personu. GMT bija nedaudz zemāki kā ziņots HIV neinficētām tāda paša vecuma personām citos pētījumos. Zemāku atbildes reakciju rādījumu klīniskā nozīme nav zināma. Drošuma profils bija līdzīgs ar HIV neinficētām personām citos pētījumos. Vakcinācija neietekmēja CD4% vai plazmas HIV RNS.

## **Gardasil 9 klīniskie pētījumi**

Gardasil 9 efektivitāte un/vai imunogenitāte vērtēta astoņos klīniskajos pētījumos. Klīniskie pētījumi, kuros Gardasil 9 efektivitāte tiku salīdzināta ar placebo, nebija pieņemami, jo vakcinācija pret HPV ir ieteikta un ieviesta daudzās valstīs, lai aizsargātu pret HPV infekciju un slimību.

Tāpēc klīniskajā pamatpētījumā (Protokols 001) Gardasil 9 efektivitāti vērtēja, par salīdzinājumu izmantojot qHPV vakcīnu.

Efektivitāti pret HPV 6., 11., 16. un 18. tipu primāri vērtēja, izmantojot pielīdzinošu stratēģiju, kas pierādīja salīdzināmu Gardasil 9 un qHPV vakcīnas imunogenitāti (izsakot ģeometriskos vidējos titros [GMT]) (Protokols 001, GDS01C/Protokols 009 un GDS07C/Protokols 020).

Pamatpētījumā (Protokols 001) Gardasil 9 efektivitāti pret HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipu salīdzinājumā ar qHPV vakcīnu vērtēja sievietēm 16 – 26 gadu vecumā (N=14204: 7099 saņēma Gardasil 9; 7105 saņēma qHPV vakcīnu).

Saskaņā ar protokolu 002 tika vērtēta Gardasil 9 imunogenitāte meitenēm un zēniem 9 – 15 gadu vecumā un sievietēm 16 – 26 gadu vecumā (N=3066: Gardasil 9 saņēma 1932 meitenes; 666 zēni un 468 sievietes).

Saskaņā ar protokolu 003 tika vērtēta Gardasil 9 imunogenitāte vīriešiem 16 – 26 gadu vecumā un sievietēm 16 – 26 gadu vecumā (Gardasil 9 saņēma 1103 heteroseksuāli vīrieši [HM]; 313 vīrieši, kuriem bija dzimumattiecības ar vīriešiem [MSM] un 1099 sievietes).

Saskaņā ar protokolu 005 un 007 tika vērtēta Gardasil 9, kas ievadīta vienlaikus ar standartā ieteiktām vakcīnām, 11 – 15 gadus vecām meitenēm un zēniem (N=2295).

Saskaņā ar protokolu 006 tika vērtēta Gardasil 9 ievadīšana meitenēm un sievietēm 12 – 26 gadu vecumā, kas iepriekš vakcinētas ar qHPV vakcīnu (N=921; 615 saņēma Gardasil 9 un 306 saņēma placebo).

Saskaņā ar GDS01C/protokolu 009 tika vērtēta Gardasil 9 imunogenitāte meitenēm 9 – 15 gadu vecumā (N=600; 300 saņēma Gardasil 9 un 300 saņēma qHPV vakcīnu).

Saskaņā ar GDS07C/protokolu 020 tika vērtēta Gardasil 9 imunogenitāte vīriešiem 16 – 26 gadu vecumā (N=500; 249 saņēma Gardasil 9 un 251 saņēma qHPV vakcīnu).

Saskaņā ar protokolu 010 tika vērtēta Gardasil 9 2 devu imunogenitāte meitenēm un zēniem 9 - 14 gadu vecumā un Gardasil 9 3 devu imunogenitāte meitenēm 9 – 14 gadu vecumā un sievietēm 16 - 26 gadu vecumā (N = 1 518 753 meitenes; 451 zēns un 314 sievietes).

### **Pētījumi, kas apliecina Gardasil 9 efektivitāti pret HPV 6., 11., 16., 18. tipu**

Gardasil 9 salīdzinājumu ar qHPV vakcīnu attiecībā uz HPV 6., 11., 16. un 18. tipu veica 16 – 26 gadus vecu sieviešu populācijā saskaņā ar protokolu 001, 9 – 15 gadus vecu meiteņu populācijā, kas atbilda GDS01C/protokolam 009 un 16 – 26 gadus veciem vīriešiem no GDS07C/protokola 020.

Statistisku analīzi par līdzvērtīgu efektivitāti veica 7. mēnesī, salīdzinot cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV 18 GMT personām, kam ievadīja Gardasil 9, un personām, kam ievadīja Gardasil. Imūnā atbildes reakcija, izteikta GMT, Gardasil 9 lietošanas gadījumā bija līdzvērtīga imūnai atbildes reakcijai Gardasil lietošanas gadījumā (3. tabula). Klīniskajos pētījumos 98,2% – 100% personu, kas saņēma Gardasil 9, visās pārbaudītajās grupās līdz 7. mēnesim kļuva seropozitīvi attiecībā uz visiem 9 vakcīnas tiem.

3. tabula. Imūnās atbildes reakcijas (ņemot vērā cLIA) salīdzinājums ar Gardasil 9 un qHPV vakcīnu attiecībā uz HPV 6., 11., 16. un 18. tipu PPI\* 9 – 15 gadus vecu meiteņu un 16 – 26 gadus vecu sieviešu un vīriešu populācijā

POPULĀCIJA	Gardasil 9		qHPV vakcīna		Gardasil 9/ qHPV vakcīna	
	N (n)	GMT (95% TI) mMU <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (95% TI) mMU <sup>§</sup> /ml	GMT attiecī- ba	(95% TI) <sup>#</sup>
<b>HPV 6 antivielas</b>						

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

\*Protokolam atbilstošajā populācijā (PPI) bija personas, kas definētā dienu intervāla laikā bija saņēmušas visas trīs vakcīnas devas; nebija saistītas ar nozīmīgām novirzēm no pētījuma protokola; laikā starp 6. un 7. mēneša vizīti atbilda definētajiem kritērijiem; pirms 1. devas ievadīšanas bija seronegatīvas attiecībā uz HPV 6., 11, 16 un 18. tipiem; un bija 16–26 gadus vecas sievietes, kas pirms pirmās devas ievadīšanas un viena mēneša garumā pēc 3. devas ievadīšanas (7. mēnesī) bija PCR negatīvas attiecībā uz atbilstošajiem HPV tipiem.

§mMU = mili-Merck vienības.

¶p vērtība <0,001.

#Līdzvērtības demonstrēšanai ir nepieciešams, lai 95% TI GMT apakšējā robeža būtu lielāka par 0,67.

TI = ticamības intervāls.

GMT = ģeometriskie vidējie titri.

cLIA = konkurējošais *Luminex* imūntests (*Competitive Luminex Immunoassay*).

N = Attiecīgajā vakcinācijas grupā randomizēto personu skaits, kas saņēma vismaz vienu injekciju.

n = Personu skaits, kas iekļauti analizē.

### Pētījumi, kas apliecina Gardasil 9 efektivitāti pret HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipu

Gardasil 9 efektivitāte 16 – 26 gadus vecām sievietēm tika vērtēta ar aktīvu salīdzināmo preparātu kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā klīniskā pētījumā (Protokols 001), kurā kopumā piedalījās 14 204 sievietes (Gardasil 9 = 7099; qHPV vakcīna = 7105). Personas novēroja līdz 67. mēnesim pēc 3. devas ievadīšanas, mediānais ilgums bija 43 mēneši pēc 3. devas ievadīšanas.

Gardasil 9 efektīvi novērša ar HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipu saistītas persistējošas infekcijas un slimības rašanos (4. tabula). Gardasil 9 arī mazināja ar HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipu saistītu Pap

testu noviržu, manipulāciju dzemdes kaklā un ārējos dzimumorgānos (t. i., biopsiju) un radikālu dzemdes kakla terapijas procedūru sastopamību (4. tabula).

4. tabula. Gardasil 9 efektivitātes analīze pret HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipu PPE<sup>‡</sup> 16 – 26 gadu vecu sieviešu populācijā

Slimības iznākums	Gardasil 9 N=7099		qHPV vakcīna N=7105		% efektivitāte* * (95% TI)
	n	Gadījumu skaits*	n	Gadījumu skaits*	
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīts CIN 2/3, AIS, dzemdes kakla vēzis, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvas vēzis un maksts vēzis <sup>a</sup>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0–99,9)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta CIN 2/3 vai AIS <sup>a</sup>	5949	1	5943	35	97,1 (83,5–99,9)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5–99,8)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4–100)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta VIN 2/3 vai VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5–100,0)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta persistējoša, ≥6 mēnešus ilga infekcija <sup>§</sup>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6–97,1)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta persistējoša, ≥12 mēnešus ilga infekcija <sup>¶</sup>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1–97,9)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistīta ASC-US HR-HPV pozitīva vai ļaundabīgāka Pap <sup>#</sup> novirze	5883	37	5882	506	92,9 (90,2–95,1)
Ar HPV 31., 33., 45., 52., 58. tipu saistītas radikālās dzemdes kakla terapijas procedūras <sup>†</sup>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0–96,8)

<sup>‡</sup>Protokolam atbilstošajā populācijā (PPE) bija personas, kas viena gada laikā pēc iekļaušanas pētījumā bija saņēmušas visas trīs vakcīnas devas; nebija saistītas ar nozīmīgām novirzēm no pētījuma protokola; pirms 1. devas ievadīšanas nebija inficētas (bija PCR negatīvas un seronegatīvas) ar attiecīgā (31., 33., 45., 52. un 58.) tipa HPV un kas viena mēneša garumā pēc 3. devas ievadīšanas (7. mēnesī) bija PCR negatīvas attiecībā uz atbilstošajiem HPV tipiem.

N = attiecīgajā vakcinācijas grupā randomizēto personu skaits, kas saņēma vismaz vienu injekciju.

n = personu skaits, kas iekļauti analīzē.

<sup>§</sup>Persistējoša infekcija atklāta paraugos no divām vai vairāk secīgām vizītēm ar 6 mēnešu (±1 mēnesis) starplaiku.

<sup>¶</sup>Persistējoša infekcija atklāta paraugos no trijām vai vairāk secīgām vizītēm ar 6 mēnešu (±1 mēnesis) starplaiku.

<sup>#</sup>Pap tests.

TI = ticamības intervāls.

ASC-US = atipiskas nenoteiktas nozīmes plakanšūnas.

HR = augsta riska.

\* Personu skaits, kas ieradušās uz vismaz vienu novērošanas vizīti pēc 7 mēnešiem.

\*\* Personas, kas novērotas līdz 67 mēnešiem pēc 3. devas ievadīšanas (vidēji 43 mēnešus pēc 3. devas ievadīšanas).

<sup>a</sup>PPE populācijā netika atklāts neviens dzemdes kakla vēža, VIN2/3, vulvas un maksts vēža gadījums.

<sup>†</sup> cīlpas elektroķirurģiskās ekscīzijas procedūra (LEEP) vai konizācija.

## **Gardasil 9 efektivitātes pret vakcīnas HPV tiem papildu vērtēšana**

Tā kā Gardasil 9 efektivitāti nevar vērtēt salīdzinājumā ar placebo, ir veiktas tālāk norādītās pētnieciskās analīzes.

### **Gardasil 9 efektivitātes pret vakcīnas HPV tipu izraisītām augstas pakāpes dzemdes kakla slimībām vērtējums PPE populācijā.**

Gardasil 9 efektivitāte pret CIN 2 vai augstākas pakāpes bojājumiem, kas saistīti ar vakcīnas HPV tiem, salīdzinājumā ar qHPV vakcīnu bija 94,4% (95% TI 78,8–99,0) ar 2/5952 pret 36/5947 gadījumiem. Gardasil 9 efektivitāte pret CIN 3, kas saistīta ar vakcīnas HPV tiem, salīdzinājumā ar qHPV vakcīnu bija 100% (95% TI 46,3–100,0) ar 0/5952 pret 8/5947 gadījumiem.

### **Gardasil 9 ietekme uz dzemdes kakla biopsijas paraugu analīzes rezultātiem un radikālās terapijas procedūru sastopamību protokolam atbilstošajā populācijā saistībā ar vakcīnas HPV tiem**

Gardasil 9 efektivitāte pret dzemdes kakla biopsijas paraugos atklājamām anomālijām, kas saistītas ar vakcīnas HPV tiem, salīdzinājumā ar qHPV vakcīnu bija 95,9% (95% TI 92,7–97,9) ar 11/6016 pret 262/6018 gadījumiem. Gardasil 9 efektivitāte, samazinot radikālas dzemdes kakla terapijas (arī cilpas elektroķirurģiskās ekscīzijas procedūru [LEEP] vai konizāciju) izmantošanas nepieciešamību, kas saistīta ar vakcīnas HPV tiem, salīdzinājumā ar qHPV vakcīnu bija 90,7% (95% TI 76,3–97,0) ar 4/6016 pret 43/6018 gadījumiem.

## **Ilgtermiņa efektivitātes pētījumi**

Pašlaik personu apakšgrupā pēc Gardasil 9 vakcinācijas līdz 10 – 14 gadiem tiek novērots drošums, imunogenitāte un aizsardzība pret klīniskām slimībām, kas saistītas ar vakcīnā iekļautajiem HPV tiem.

Klīnisko pētījumu Protokols 001 un Protokols 002 pagarinājumu ietvaros, efektivitāte tika novērota PPE populācijā. PPE populācijā ietilpa personas, kas:

- bija saņēmušas visas trīs vakcīnas devas viena gada laikā pēc iekļaušanas pētījumā, bez nozīmīgām novirzēm no pētījuma protokola;
- pirms 1. devas saņemšanas bija seronegatīvas pret attiecīgajiem HPV vakcīnas tiem, bet 16 – 26 gadus vecas sievietes pirms 1. devas saņemšanas līdz vienam mēnesim pēc 3. devas saņemšanas (7. mēnesis), bija PCR negatīvas pret attiecīgajiem HPV vakcīnas tiem.

Protokola 001 reģistrētajā pētījumā sievietēm (n = 1782), kuru vecums vakcinācijas ar Gardasil 9 brīdī bija 16 – 26 gadi, 7,6 gadu laikā pēc 3. devas (novērošanas perioda mediāna 4,4 gadi) netika novērotas ar vakcīnas HPV tiem saistītas augstas pakāpes CIN .

Protokola 002 pētījuma pagarinājuma ietvaros meitenēm (n = 753) un zēniem (n=227), kuru vecums vakcinācijas ar Gardasil 9 brīdī bija 9 – 15 gadi, 6,4 gadu laikā pēc 3. devas (novērošanas perioda mediāna 5,9 gadi) netika novēroti augstas pakāpes intraepitāliālas neoplāzijas vai dzimumorgānu kārpas gadījumi.

### **Imunogenitāte**

Aizsardzībai nepieciešamais minimālais antivielu līmenis HPV vakcīnām netika noteikts.

Lai novērtētu katra vakcīnas tipa imunogenitāti, tika izmantots tipam specifisks imunogenitātes vērtējums. Šīs analīzes katram HPV tipam atsevišķi noteica antivielas pret katru neutralizējošo epitopu. Skalas šīm analīzēm bija katram HPV tipam unikālas, tāpēc salīdzinājumus par tiem un ar citiem testiem nevar veikt.

## 7. mēnesī novērotā imūnā atbildes reakcija uz Gardasil 9

Imunogenitāti noteica pēc (1) procentuālā personu daudzuma, kas bija antivielu seropozitīvi pret atbilstošiem vakcīnas HPV tiem; un (2) ģeometriskā vidējā titra (GMT).

Gardasil 9 izraisīja izteiktu HPV 6., HPV 11., HPV 16., HPV 18., HPV 31., HPV 33., HPV 45., HPV 52. un HPV 58. tipu antivielu veidošanos, kā noteikts 7. mēnesī 001, 002, 005, 007 un GDS01C/protokols 009 protokolos (5. tabula). Klīniskajos pētījumos 99,6% – 100% Gardasil 9 saņēmušo personu 7. mēnesī visās pārbaudītās grupās kļuva antivielu seropozitīvas pret visiem 9 vakcīnas tiem. GMT meitenēm un zēniem bija augstāki nekā 16 – 26 gadus vecām sievietēm, un zēniem tie bija augstāki nekā meitenēm un sievietēm.

5. tabula. Kopsavilkums par 7. mēnesī novēroto HPV cLIA antivielu ģeometrisko vidējo titru PPI\* populācijā

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

\*Protokolam atbilstošajā populācijā (PPI) bija personas, kas definētā dienu intervāla laikā bija saņēmušas visas trīs vakcīnas devas; nebija saistītas ar nozīmīgām novirzēm no pētījuma protokola; laikā starp 6. un 7. mēneša vizīti atbilda definētajiem kritērijiem; pirms 1. devas ievadīšanas bija seronegatīvas attiecībā uz HPV 6., 11, 16

un 18. tipiem; un bija 16–26 gadus vecas sievietes, kas pirms pirmās devas ievadīšanas un viena mēneša garumā pēc 3. devas ievadīšanas (7. mēnesī) bija PCR negatīvas attiecībā uz atbilstošajiem HPV tiem.

šmMU = mili-Merck vienības.

cLIA = konkurējošais *Luminex* imūntests (*Competitive Luminex Immunoassay*).

TI = ticamības intervāls.

GMT = ģeometriskie vidējie titri.

N = attiecīgajā vakcinācijas grupā randomizēto personu skaits, kas saņēma vismaz vienu injekciju.

n = personu skaits, kas iekļauti analizē.

Kombinētā Gardasil 9 imunogenitātes pētījumu datubāzē antivielu veidošanās pret HPV 7. mēnesī 9 – 15 gadus vecām meitenēm/zēniem bija salīdzināma ar antivielu veidošanos pret HPV 16 – 26 gadus vecām sievietēm.

Pielīdzinot datus par imunogenitāti, tiek spriests par Gardasil 9 efektivitāti 9 – 15 gadus vecām meitenēm un zēniem.

Saskaņā ar protokolu 003 HPV antivielu pret vakcīnas HPV tiem GMT 7. mēnesī 16 – 26 gadus veciem zēniem un vīriešiem (HM) bija salīdzināms ar HPV antivielu GMT 16 – 26 gadus vecām meitenēm un sievietēm. Novēroja arī augstu imunogenitāti 16 – 26 gadus veciem MSM, lai gan tā bija zemāka nekā HM – tāpat kā qHPV vakcīnas lietošanas gadījumā. Saskaņā ar protokolu 020/GDS07C HPV antivielu GMT 7. mēnesī 16 – 26 gadus veciem zēniem un vīriešiem (HM) bija salīdzināms ar HPV antivielu GMT 16 – 26 gadus veciem zēniem un vīriešiem (HM), kuriem tika ievadīta qHPV vakcīna ar HPV 6., 11., 16 un 18. tipiem. Šie rezultāti apliecina Gardasil 9 efektivitāti vīriešu populācijā.

Nav veikti pētījumi par 26 gadiem vecākām sievietēm. Uzskata, ka 27 – 45 gadus vecām sievietēm Gardasil 9 ir efektīvs pret 4 oriģinālajiem tiem, to prognozē balstoties uz (1) augsto qHPV vakcīnas efektivitāti sievietēm 16 – 45 gadu vecumā; un (2) salīdzināmo Gardasil 9 un qHPV vakcīnas imunogenitāte meitenēm un sievietēm 9 – 26 gadu vecumā.

### **Gardasil 9 imūnās atbildes reakcijas stabilitāte**

Antivielu veidošanās stabilitāte pēc pilna vakcinācijas kursa ar Gardasil 9 ir pētīta personu apakšgrupā, kurām drošums, imunogenitāte un efektivitāte tiks novērota līdz pat 10 gadiem pēc vakcinācijas.

9 – 15 gadus veciem zēniem un meitenēm (Protokols 002) antivielu atbildes reakcijas stabilitāte ir pierādīta vismaz 5 gadu garumā. Atkarībā no HPV tipa, 90 – 99% personu bija seropozitīvas.

16 – 26 gadus vecām sievietēm (Protokols 001) antivielu atbildes reakcijas stabilitāte ir pierādīta vismaz 5 gadu garumā. Atkarībā no HPV tipa, 78 – 100% personu bija seropozitīvas. Visām personām, neatkarīgi no jebkura HPV tipa seropozitivitātes statusa, efektivitāte saglabājās līdz pat pētījuma beigām (līdz pat 67 mēnešiem pēc 3. devas ievadīšanas, vidējais novērošanas periods bija 43 mēneši pēc 3. devas ievadīšanas).

Personām, kuras saņēma qHPV vakcīnu vai Gardasil9, vismaz pēdējo 3,5 gadu laikā HPV-6., 11., 16. un 18. tipu antivielu GMT bija skaitliski salīdzināmi.

### **Pierādījumi par anamnētisku (imūnās atmiņas) atbildes reakciju**

Pierādījumi, kas liecina par amnestisku atbildes reakciju, tika novēroti vakcinētām sievietēm, kuras pirms vakcinācijas bija seropozitīvas pret atbilstošajiem HPV tiem. Turklāt sievietēm (n = 150) PPI populācijā, kurā saņēma trīs Gardasil 9 devas saskaņā ar Protokolu 001 un vakcīnas papildu devu pētījuma pagarinājumā 5 gadus pēc vakcinācijas sākuma, tika novērota strauja un spēcīga anamnētiska atbildes reakcija, kas pārsniedza antivielu pret HPV GMT, ko novēroja 1 mēnesi pēc 3. devas.



## **Gardasil 9 lietošana personām, kas jau ir vakcinētas ar qHPV vakcīnu**

Ar protokola 006 palīdzību tika vērtēta Gardasil 9 imunogenitāte 921 meitenei un sievietei (12 – 26 gadu vecumā), kas iepriekš bija vakcinēta ar qHPV vakcīnu. Personām, kas saņēma Gardasil 9 pēc tam, kad bija saņemtas 3 qHPV vakcīnas devas, bija vismaz 12 mēnešu starplaiks starp vakcinācijas pabeigšanu ar qHPV vakcīnu un vakcinēšanas sākšanu ar Gardasil 9 3 devu shēmu (starplaiks bija aptuveni 12–36 mēneši).

Seropozitivitāte attiecībā uz vakcīnas HPV tiem populācijā atbilstoši protokolam līdz 7. mēnesim personām, kas saņēma Gardasil 9, bija 98,3–100%. HPV 6., 11., 16., 18. tipa antivielu GMT bija augstāki nekā citu pētījumu populācijā, kas iepriekš nebija saņēmusi qHPV vakcīnu, bet HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipa antivielu GMT bija zemāki. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

## **Imūnās atbildes reakcija uz Gardasil 9, lietojot pēc 2 devu shēmas personām no 9 - 14 gadu vecumam**

Saskaņā ar protokolu 010 tika vērtēta HPV antivielu veidošanās uz 9 HPV tiem pēc Gardasil 9 vakcinācijas sekojošās kohortās: meitenes un zēni vecumā no 9 – 14 gadiem, kas saņēma 2 devas 6 mēnešu vai 12 mēnešu intervālā (+/- 1 mēnesis); meitenes vecumā no 9 - 14 gadiem, kas saņēma 3 devas (0., 2. un 6. mēnesī); un sievietes vecumā no 16 – 26 gadiem, kas saņēma 3 devas (0., 2. un 6 mēnesī).

Viena mēneša laikā pēc pēdējās ievadītās devas, atbilstoši noteiktajai shēmai, 97,9% līdz 100% personu bija seropozitīvas attiecībā uz antivielām pret 9 HPV vakcīnas tiem. Katram no 9 vakcīnas HPV tipu antivielu GMT bija augstāki meitenēm un zēniem, kas saņēma Gardasil 9 2 devas (0., 6. mēnesī, vai 0., 12. mēnesī) nekā 16 – 26 gadu vecām meitenēm un sievietēm, kas saņēma Gardasil 9 3 devas (0., 2., 6. mēnesī). Imunogenitātes salīdzinājums ļauj secināt, ka Gardasil 9 ir efektīvs meitenēm un zēniem vecumā no 9 līdz 14 gadiem, lietojot 2 devu shēmu.

Tajā pašā pētījumā meitenēm un zēniem 9 – 14 gadu vecumā antivielu GMT viena mēneša laikā pēc pēdējās vakcīnas devas ievadīšanas bija skaitliski zemāki dažiem vakcīnas tiem pēc 2 devu shēmas nekā pēc 3 devu shēmas (t.i. HPV 18., 31., 45. un 52. tipam pēc 0, 6 mēnešiem un HPV 45. tipam pēc 0, 12 mēnešiem). Klīniskā nozīme šiem atklājumiem nav zināma.

Meitenēm un zēniem, kas saņēma 2 devas ar 6 vai 12 mēnešu starplaiku (+/- 1 mēnesis), antivielu veidošanās stabilitāte tika pierādīta līdz pat 36 mēnesim; atkarībā no HPV tipa seropozitīvi bija 81% līdz 99% meiteņu un zēnu, kas bija saņēmuši 2 devas ar 6 mēnešu starplaiku un 88% līdz 100% meiteņu un zēnu, kas bija saņēmuši 2 devas ar 12 mēnešu starplaiku. 36. mēnesī divas ar 6 mēnešu starplaiku (+/- 1 mēnesis) devas saņēmušo 9 – 14 gadus veco meiteņu un zēnu GMT bija līdzvērtīgs kā GMT 16 – 26 gadu vecām sievietēm, kas bija saņēmušas trīs Gardasil 9 devas.

Klīniskā pētījumā antivielu veidošanās stabilitāte ir pierādīta vismaz 5 gadu garumā 9 – 13 gadus vecām meitenēm, kuras bija saņēmušas divas qHPV vakcīnas devas.

Aizsardzības ilgums, lietojot Gardasil 9 2 devu vakcinācijas shēmu, nav noteikts.

## **Grūtniecība**

Specifiski pētījumi par Gardasil 9 lietošanu grūtniecēm nav veikti. Gardasil 9 klīniskās izstrādes programmas laikā aktīvai kontrolei tika izmantota kvadrivalenta HPV vakcīna.

Gardasil 9 klīniskās izstrādes laikā vismaz viena grūtniecība bija iestājusies 2586 sievietēm (1347 Gardasil 9 grupā pret 1239 kvadrivalentās HPV grupā). Anomāliju veidi un grūtniecību daļa ar nevēlamiem iznākumiem Gardasil 9 un kvadrivalento HPV vakcīnu saņēmušajām personām bija līdzīga, turklāt atbilda tai, kas novērota kopējā populācijā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Nav piemērojamas.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, vērtējot vienas devas toksicitāti un lokālo panesamību, nav atklāts īpašs risks cilvēkam.

Žurku māfītēm ievadīts Gardasil 9 neietekmēja spēju pāroties, auglību un embrija vai augļa attīstību.

Žurku māfītēm ievadīts Gardasil 9 neietekmēja pēcnācēju attīstību, uzvedību, spēju vairoties un auglību. Visu 9 HPV tipu antivielas uz pēcnācējiem tika pārnestas grūsnības un laktācijas laikā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
L-histidīns  
Polisorbāts 80  
Nātrijs borāts  
Ūdens injekcijām

Par papildvielām skatīt 2. apakšpunktu.

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Gardasil 9 suspensija injekcijām:

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Gardasil 9 jāievada pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes dati liecina, ka vakcīnas sastāvdaļas ir stabilas 72 stundas, uzglabājot 8°C – 25°C vai 0°C – 2°C temperatūrā. Šī perioda beigās Gardasil 9 jāievada vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgu temperatūras svārstību gadījumā.

Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšļircē:

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8 °C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Gardasil 9 jāievada pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes dati liecina, ka vakcīnas sastāvdaļas ir stabilas 72 stundas, uzglabājot 8°C – 25°C vai 0°C – 2 °C temperatūrā. Šī perioda beigās Gardasil 9 jāievada vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgu temperatūras svārstību gadījumā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Gardasil 9 suspensija injekcijām:

0,5 ml suspensijas flakonā (stikla) ar aizbāzni (hlorbutila) un noņemamu plastmasas vāciņu (gofrēta alumīnija loksne), iepakojumā pa 1.

### Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšļircē:

0,5 ml suspensijas pilnšļircē (stikla) ar virzuļa aizbāzni (silikonizēta FluoroTec-laminēta bromobutila elastomēra ) un uzgaļa vāciņu (sintētiska izoprēna un brombutila maisījuma) kopā ar divām adatām. Iepakojumā 1 vai 10 pilnšļircēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

### Gardasil 9 suspensija injekcijām:

- Pirms sakratīšanas Gardasil 9 var izskatīties kā dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm.
- Pirms lietošanas kārtīgi sakratiet, lai izveidotos suspensija. Pēc rūpīgas sakratīšanas preparāts ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms ievadīšanas apskatiet, vai suspensijā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Iznīciniet vakcīnu, ja ir redzamas daļiņas un/vai ir mainījusies krāsa.
- No vienreizējās lietošanas flakona ar sterilu adatu un šļirci atvelciet 0,5 ml vakcīnas devu.
- Nekavējoties injicējiet intramuskulāri (i.m.), vēlams augšdelma deltveida muskulī vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto tāda, kāda piegādāta. Jāievada visa ieteiktā vakcīnas deva.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšļircē:

- Pirms sakratīšanas Gardasil 9 var izskatīties kā dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm.
- Pirms lietošanas kārtīgi sakratiet pilnšļirci, lai izveidotos suspensija. Pēc rūpīgas sakratīšanas preparāts ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai suspensijā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Iznīciniet vakcīnu, ja ir redzamas daļiņas un/vai ir mainījusies krāsa.
- Iepakojumam ir pievienotas divas dažāda garuma adatas. Atkarībā no pacienta auguma un ķermeņa masas izvēlieties intramuskulārai ievadīšanai piemērotu adatu.

- Pievienojiet adatu, to pagriežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata ir droši piestiprināta pie šļirces. Saskaņā ar standartprotokolu injicējiet visu devu.
- Nekavējoties injicējiet intramuskulāri (i.m.), vēlams augšdelma deltveida muskulī vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto tāda, kāda piegādāta. Jāievada visa ieteiktā vakcīnas deva.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 10. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (O) VIELAS RAŽOTĀJS (-I) UN RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS (O) VIELAS RAŽOTĀJS (-I) UN RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās (-o) vielas (-u) ražotāja (-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN, Haarlem  
Nīderlande

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

- **Oficiālā sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
UZ KARTONA KĀRBAS  
Flakoni ar vienudevu, iepakojumā 1**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gardasil 9 suspensija injekcijām.  
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 deva (0,5 ml):	
HPV 6. tipa L1 proteīnu	30 µg
HPV 11. un 18. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 16. tipa L1 proteīnu	60 µg
HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipa L1 proteīnu	20 µg

adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,5 mg Al)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: Nātrijs hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrijs borāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām.

1 flakons (0,5 ml).

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas labi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1007/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
TEKSTS UZ FLAKONA MARĶĒJUMA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Gardasil 9  
Injekcijām  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 deva (0,5 ml)

**6. CITA**

MSD VACCINS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS  
Pilnšīrcē ar 2 adatām, iepakojumā 1, 10**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšīrcē.  
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 deva (0,5 ml):

HPV 6. tipa L1 proteīnu	30 µg
HPV 11. un 18. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 16. tipa L1 proteīnu	60 µg
HPV 31., 33., 45., 52. un 58. tipa L1 proteīnu	20 µg

adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,5 mg Al)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: Nātrijs hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrijs borāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām.

1 pilnšīrcē (0,5 ml) ar 2 adatām

10 pilnšīrcēs (0,5 ml) ar 2 adatām

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas labi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**Teksts uz pilnšjirces marķējuma**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Gardasil 9  
Injekcijām  
i.m.  
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 deva (0,5 ml)

**6. CITA**

MSD VACCINS

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

### Gardasil 9 suspensija injekcijām

Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms Jūs vai Jūsu bērns tiek vakcinēts, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Gardasil 9 un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gardasil 9 lietošanas
3. Kā lietot Gardasil 9
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gardasil 9
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Gardasil 9 un kādam nolūkam to lieto

Gardasil 9 ir vakcīna bērniem un pusaudžiem no 9 gadu vecuma un pieaugušajiem. To lieto, lai pasargātu no slimībām, ko izraisa cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi 6., 11., 16., 18., 31., 33., 45., 52. un 58. tips.

Šīs slimības ir sieviešu dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi un vēzis, anālās atveres pirmsvēža bojājumi un vēzis un dzimumorgānu kārpas vīriešiem un sievietēm.

Gardasil 9 ir pētīts vīriešiem un sievietēm 9 – 26 gadu vecumā.

Gardasil 9 aizsargā pret HPV tiem, kas izraisa vairumu šo slimību.

Gardasil 9 ir paredzēts, lai aizsargātos no šīm slimībām. Vakcīnu neizmanto, lai ārstētu HPV izraisītas slimības. Gardasil 9 neiedarbojas uz personām, kurām jau ir pastāvīga infekcija vai slimība, kas saistīta ar jebkuru no vakcīnas sastāvā esošiem HPV tiem. Tomēr personas, kuras ir jau inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnā esošiem HPV tiem, Gardasil 9 joprojām var pasargāt pret slimību, kas saistīta ar citiem vakcīnas HPV tiem.

Gardasil 9 nevar izraisīt ar HPV saistītas slimības.

Kad cilvēku vakcinē ar Gardasil 9, imūnsistēma (organisma dabīgā aizsargsistēma) stimulē antivielu veidošanos pret deviņiem vakcīnas HPV tiem, palīdzot aizsargāt pret šo vīrusu izraisītām slimībām.

Ja Jūs vai Jūsu bērns saņem pirmo Gardasil 9 devu, pilns vakcinācijas kurss jāpabeidz ar Gardasil 9.

Ja Jūs vai Jūsu bērns jau ir saņēmis HPV vakcīnu, jautājiet ārstam, vai Gardasil 9 Jums ir piemērots.

Gardasil 9 jālieto saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Gardasil 9 lietošanas

### Nelietojiet Gardasil 9, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir alerģija pret aktīvām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu;
- attīstījusies alerģiska reakcija pēc Gardasil vai Silgard (HPV 6., 11., 16. un 18. tipi), vai Gardasil 9 devas saņemšanas.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir asiņošanas traucējumi (slimība, kad asiņošana ir spēcīgāka nekā normāli), piemēram, hemofilija;
- ir novājināta imūnsistēma, piemēram, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai zāļu, kas ietekmē imūnsistēmu, dēļ;
- ir slimība ar stipru drudzi. Taču neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

Pēc adatas ieduršanas (galvenokārt pusaudžiem) var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja iepriekš injekcijas laikā esat zaudējis samaņu.

Tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā, Gardasil 9 pilnībā nevar aizsargāt visus, kuri saņēmuši vakcīnu.

Gardasil 9 neaizsargā no jebkura cilvēka papilomas vīrusa tipa. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Vakcīna neaizstāj rutīnas dzemdes kakla skrīningu. Ja esat sieviete, **Jums jāturpina ievērot sava ārsta norādījumi par uztriepes/Pap testiem no dzemdes kakla un profilaktiskiem un aizsargājošiem pasākumiem.**

### Kāda cita svarīga informācija Jums vai Jūsu bērnam jāzina par Gardasil 9

Aizsardzības ilgums vēl nav zināms. Pašreiz tiek veikti ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu revakcinācijas nepieciešamību.

### Citas zāles un Gardasil 9

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā esat lietojuši vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Gardasil 9 var ievadīt vienas vizītes laikā kopā ar kombinēto, revakcinācijai paredzēto vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T), un vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap), un/vai poliomiēlīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV) vakcīnas, dažādās injekcijas vietās (citās Jūsu ķermeņa daļās, piemēram, otrā rokā vai kājā).

Gardasil 9 var nebūt optimālas iedarbības, ja to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu.

Aizsardzību ar Gardasil 9 nemazina hormonālie kontraceptīvie līdzekļi (piemēram, tabletes).

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms vakcīnas saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Gardasil 9 drīkst ievadīt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai plāno barot bērnu ar krūti.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Gardasil 9 var nedaudz un īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

## **Gardasil 9 satur nātrija hlorīdu**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t. i., tās praktiski nesatur nātriju.

## **3. Kā lietot Gardasil 9**

Gardasil 9 injicēs Jūsu ārsts. Gardasil 9 ir paredzēts lietošanai pusaudžiem un pieaugušajiem, sākot no 9 gadu vecuma.

### **Ja esat vecumā no 9 līdz 14 gadiem ieskaitot, pirmās injekcijas brīdī**

Gardasil 9 var tikt ievadīts pēc 2 devu vakcinācijas shēmas:

- pirmā injekcija: izvēlētajā datumā,
- otrā injekcija: jāievada starp 5 un 13 mēnešiem pēc pirmās injekcijas.

Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta agrāk nekā 5 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva.

Gardasil 9 var tikt ievadīts pēc 3 devu vakcinācijas shēmas:

- pirmā injekcija: izvēlētajā datumā,
- otrā injekcija: jāievada 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā vienu mēnesi pēc pirmās devas ievadīšanas),
- trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc otrās devas ievadīšanas).

Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Konsultējieties ar savu ārstu, lai saņemtu vairāk informācijas.

### **Ja esat vecumā sākot no 15 gadiem pirmās injekcijas brīdī**

Gardasil 9 var tikt ievadīts pēc 3 devu vakcinācijas shēmas:

- pirmā injekcija: izvēlētajā datumā,
- otrā injekcija: jāievada 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā vienu mēnesi pēc pirmās devas ievadīšanas),
- trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc otrās devas ievadīšanas).

Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Konsultējieties ar savu ārstu, lai saņemtu vairāk informācijas.

Personām, kas saņem pirmo Gardasil 9 devu, ieteicams pabeigt vakcinācijas kursu ar Gardasil 9.

Gardasil 9 tiks ievadīts injekcijas veidā caur ādu muskulī (labāk augšdelma vai augšstilba muskulī).

## **Ja esat aizmirsis lietot vienu Gardasil 9 devu**

Ja esat izlaidis shēmā paredzēto injekciju, Jūsu ārsts izlems, kad ordinēt aizmirsto devu.

Ir svarīgi ievērot ārsta vai medicīnas māsas norādījumus par atkārtotām vizītēm, lai saņemtu pārējās devas. Ja esat aizmirsis vai nevarat apmeklēt savu ārstu shēmā paredzētajā laikā, konsultējieties ar

ārstu. Ja Gardasil 9 ievadīts kā pirmā deva, tad, lai pabeigtu vakcinācijas kursu, jālieto Gardasil 9, nevis cita HPV vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Gardasil 9 lietošanas var novērot tālāk minētās blakusparādības.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem): blakusparādības injekcijas vietā (sāpes, pietūkums un apsārtums) un galvassāpes.

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem): blakusparādības injekcijas vietā (zilumi un nieze), drudzis, nogurums, reibonis un slikta dūša.

Kad Gardasil 9 lietoja kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai tās pašas vizītes laikā, biežāk novēroja pietūkumu injekcijas vietā.

#### **Blakusparādības, par ko ziņots GARDASIL vai SILGARD lietošanas gadījumā, un kuras ir iespējamās arī pēc GARDASIL 9 lietošanas**

Ziņots par ģīboni, ko dažkārt pavada trīce un stīvums. Tā kā retākos gadījumos novēro ģīboni, 15 minūtes pēc HPV vakcīnas ievadīšanas pacients jānovēro.

Ziņots par alerģiskām reakcijām. Dažas no šīm reakcijām bija smagas. Iespējamie simptomi ir apgrūtināta elpošana, sēkšana, nātrene un/vai izsitumi.

Līdzīgi kā citām vakcīnām, vispārējā lietošanas laikā ziņots par šādām blakusparādībām: palielināti limfmezgli (kakla, paduses vai cirkšņa apvidū), muskuļu vājums, neparastas sajūtas, tirpšana rokās, kājās un ķermeņa augšdaļā vai apmulsums (Gijēna-Barē sindroms, akūts diseminēts encefalomiēlīts), vemšana, sāpes locītavās, smeldzoši muskuļi, neparasts nogurums vai nespēks, drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta, vieglāk nekā parasti rodas asiņošana vai veidojas asinsizplūdumi un ādas infekcija injekcijas vietā.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Gardasil 9

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un flakona etiķetes (pēc "Derīgs līdz" un „EXP"). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zālēs kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Gardasil 9 satur

Aktīvās vielas ir augsti attīrīts, neinfekciozs proteīns no katra cilvēka papilomas vīrusa tipa (6., 11., 16., 18., 31., 33., 45., 52. un 58.).

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 6. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	30 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 11. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	40 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 16. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	60 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 18. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	40 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 31. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 33. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 45. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 52. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 58. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus

<sup>1</sup>Cilvēka papilomas vīruss (*Human Papillomavirus* = HPV)

<sup>2</sup>L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

<sup>3</sup>adsorbēts uz amorfas alumīnija hidroksifosfāta sulfāta palīgvielas (0,5 miligrami Al).

Vakcīnai ir pievienota papildviela – amorfs alumīnija hidroksifosfāta sulfāts. Papildvielas tiek pievienotas, lai uzlabotu imūnreakciju uz vakcīnām.

Citas vakcīnas suspensijas sastāvdaļas ir: nātrijs hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrijs borāts un ūdens injekcijām.

### Gardasil 9 ārējais izskats un iepakojums

1 Gardasil 9 suspensijas injekcijām deva satur 0,5 ml.

Pirms sakratīšanas Gardasil 9 var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas sakratīšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.

Gardasil 9 iepakojumā ir 1 flakons.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un Ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693  
(+32 (0) 27766211)  
dpos\_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  
dpos\_czechslovak@merck.com

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpos\_greece@merck.com

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

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

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpos\_belux@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:****Gardasil 9 suspensija injekcijām:**

- Pirms sakratīšanas Gardasil 9 var izskatīties kā dzidrs šķidrums ar baltām nogulsņēm.
- Pirms lietošanas kārtīgi sakratiet, lai izveidotos suspensija. Pēc rūpīgas sakratīšanas preparāts ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai suspensijā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Iznīciniet vakcīnu, ja ir redzamas daļiņas un/vai ir mainījusies krāsa.
- No vienreizējās lietošanas flakona ar sterilu adatu un šļirci atvelciet 0,5 ml vakcīnas devu.
- Nekavējoties injicējiet intramuskulāri (i.m.), vēlams augšdelma deltveida muskulī vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto tāda, kāda piegādāta. Jāievada visa ieteiktā vakcīnas deva.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

### Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšļircē

Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms Jūs vai Jūsu bērns tiek vakcinēts, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Gardasil 9 un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gardasil 9 lietošanas
3. Kā lietot Gardasil 9
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gardasil 9
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Gardasil 9 un kādam nolūkam to lieto**

Gardasil 9 ir vakcīna bērniem un pusaudžiem no 9 gadu vecuma un pieaugušajiem. To lieto, lai pasargātu no slimībām, ko izraisa cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi 6., 11., 16., 18., 31., 33., 45., 52. un 58. tips.

Šīs slimības ir sieviešu dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi un vēzis, anālās atveres pirmsvēža bojājumi un vēzis un dzimumorgānu kondilomas vīriešiem un sievietēm.

Gardasil 9 ir pētīts vīriešiem un sievietēm 9 – 26 gadu vecumā.

Gardasil 9 aizsargā pret HPV tiem, kas izraisa vairumu šo slimību.

Gardasil 9 ir paredzēts, lai aizsargātos no šīm slimībām. Vakcīnu neizmanto, lai ārstētu HPV izraisītas slimības. Gardasil 9 neiedarbojas uz personām, kurām jau ir pastāvīga infekcija vai slimība, kas saistīta ar jebkuru no vakcīnas sastāvā esošiem HPV tiem. Tomēr personas, kuras ir jau inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnā esošiem HPV tiem, Gardasil 9 joprojām var pasargāt pret slimību, kas saistīta ar citiem vakcīnas HPV tiem.

Gardasil 9 nevar izraisīt ar HPV saistītas slimības.

Kad cilvēku vakcinē ar Gardasil 9, imūnsistēma (organisma dabīgā aizsargsistēma) stimulē antivielu veidošanos pret deviņiem vakcīnas HPV tiem, palīdzot aizsargāt pret šo vīrusu izraisītām slimībām.

Ja Jūs vai Jūsu bērns saņem pirmo Gardasil 9 devu, pilns vakcinācijas kurss jāpabeidz ar Gardasil 9.



Ja Jūs vai Jūsu bērns jau ir saņēmis HPV vakcīnu, jautājiet ārstam, vai Gardasil 9 Jums ir piemērots.

Gardasil 9 jālieto saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Gardasil 9 lietošanas

### Nelietojiet Gardasil 9, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir alerģija pret aktīvām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu;
- Jums vai Jūsu bērnam attīstījusies alerģiska reakcija pēc Gardasil vai Silgard (HPV 6., 11., 16. un 18. tipi), vai Gardasil 9 devas saņemšanas.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir asiņošanas traucējumi (slimība, kad asiņošana ir spēcīgāka nekā normāli), piemēram, hemofilija;
- ir novājināta imūnsistēma, piemēram, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai zāļu, kas ietekmē imūnsistēmu, dēļ;
- ir slimība ar stipru drudzi. Taču neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

Pēc adatas ieduršanas (galvenokārt pusaudžiem) var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja iepriekš injekcijas laikā esat zaudējis samaņu.

Tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā, Gardasil 9 pilnībā nevar aizsargāt visus, kuri saņēmuši vakcīnu.

Gardasil 9 neaizsargā no jebkura cilvēka papilomas vīrusa tipa. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Vakcīna neaizstāj rutīnas dzemdes kakla skrīningu. Ja esat sieviete, **Jums jāturpina ievērot sava ārsta norādījumi par uztriepes/Pap testiem no dzemdes kakla un profilaktiskiem un aizsargājošiem pasākumiem.**

### Kāda cita svarīga informācija Jums vai Jūsu bērnam jāzina par Gardasil 9

Aizsardzības ilgums vēl nav zināms. Pašreiz tiek veikti ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu revakcinācijas nepieciešamību.

### Citas zāles un Gardasil 9

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā esat lietojuši vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Gardasil 9 var ievadīt vienas vizītes laikā kopā ar kombinēto, revakcinācijai paredzēto vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T), un vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap), un/vai poliomielīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcīnas) dažādās injekcijas vietās (citās Jūsu ķermeņa daļās, piemēram, otrā rokā vai kājā).

Gardasil 9 var nebūt optimālas iedarbības, ja to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu

Aizsardzību ar Gardasil 9 nemazina hormonālie kontraceptīvie līdzekļi (piemēram, tabletes).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Gardasil 9 drīkst ievadīt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai plāno barot bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Gardasil 9 var nedaudz un īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

### **Gardasil 9 satur nātrija hlorīdu**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t. i., tās praktiski nesatur nātriju.

### **3. Kā lietot Gardasil 9**

Gardasil 9 injicēs Jūsu ārsts. Gardasil 9 ir paredzēts lietošanai pusaudžiem un pieaugušajiem, sākot no 9 gadu vecuma.

#### **Ja esat vecumā no 9 līdz 14 gadiem ieskaitot, pirmās injekcijas brīdī**

Gardasil 9 var tikt ievadīts pēc 2 devu vakcinācijas shēmas:

- pirmā injekcija: izvēlētajā datumā,
- otrā injekcija: jāievada starp 5 un 13 mēnešiem pēc pirmās injekcijas.

Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta agrāk nekā 5 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva.

Gardasil 9 var tikt ievadīts pēc 3 devu vakcinācijas shēmas:

- pirmā injekcija: izvēlētajā datumā,
- otrā injekcija: jāievada 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā vienu mēnesi pēc pirmās devas ievadīšanas),
- trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc otrās devas ievadīšanas).

Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Konsultējieties ar savu ārstu, lai saņemtu vairāk informācijas.

#### **Ja esat vecumā sākot no 15 gadiem pirmās injekcijas brīdī**

Gardasil 9 var tikt ievadīts pēc 3 devu vakcinācijas shēmas:

- pirmā injekcija: izvēlētajā datumā,
- otrā injekcija: jāievada 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā vienu mēnesi pēc pirmās devas ievadīšanas),
- trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas (ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc otrās devas ievadīšanas).

Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Konsultējieties ar savu ārstu, lai saņemtu vairāk informācijas.

Personām, kas saņem pirmo Gardasil 9 devu, ieteicams pabeigt vakcinācijas kursu ar Gardasil 9.

Gardasil 9 tiks ievadīts injekcijas veidā caur ādu muskulī (labāk augšdelma vai augšstilba muskulī).

### **Ja esat aizmirsis lietot vienu Gardasil 9 devu**

Ja esat aizmirsis shēmā paredzēto injekciju, Jūsu ārsts izlems, kad ordinēt aizmirsto devu.

Ir svarīgi ievērot ārsta vai medicīnas māsas norādījumus par atkārtotām vizītēm, lai kontrolētu devas. Ja esat aizmirsis vai nevarat apmeklēt savu ārstu shēmā paredzētajā laikā, konsultējieties ar ārstu. Ja

Gardasil 9 ievadīts kā pirmā deva, tad, lai pabeigtu vakcinācijas kursu, jālieto Gardasil 9, nevis cita HPV vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Gardasil 9 lietošanas var novērot tālāk minētās blakusparādības.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem): blakusparādības injekcijas vietā (sāpes, pietūkums un apsārtums) un galvassāpes.

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem): blakusparādības injekcijas vietā (zilumi un nieze), reibonis un slikta dūša.

Kad Gardasil 9 lietoja kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai tās pašas vizītes laikā, novēroja vairāk pietūkumu injekcijas vietā.

#### **Blakusparādības, par ko ziņots GARDASIL vai SILGARD lietošanas gadījumā, un kuras ir iespējamās arī pēc GARDASIL 9 lietošanas**

Ziņots par ģīboni, ko dažkārt pavada trīce un stīvums. Tā kā retākos gadījumos novēro ģīboni, 15 minūtes pēc HPV vakcīnas ievadīšanas pacients jānovēro.

Ziņots par alerģiskām reakcijām. Dažas no šīm reakcijām bija smagas. Iespējamie simptomi ir apgrūtināta elpošana, sēkšana, nātrene un/vai izsitumi.

Līdzīgi kā citām vakcīnām, vispārējā lietošanas laikā ziņots par šādām blakusparādībām: palielināti limfmezgli (kakla, paduses vai cirkšņa apvidū), muskuļu vājums, neparastas sajūtas, durstīšana rokās, kājās un ķermeņa augšdaļā vai apmulsums (Gijēna-Barē sindroms, akūts diseminēts encefalomiēlīts), vemšana, sāpes locītavās, smeldzoši muskuļi, neparasts nogurums vai nespēks, drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta, vieglāk nekā parasti rodas asiņošana vai veidojas asinsizplūdumi un ādas infekcija injekcijas vietā.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Gardasil 9

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šo vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un pilnšļirces etiķetes (pēc “Derīgs līdz” un „EXP”). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Gardasil 9 satur

Aktīvās vielas ir augsti attīrīts neinfekciozs proteīns no katra cilvēka papilomas vīrusa tipa (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 un 58).

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 6. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	30 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 11. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	40 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 16. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	60 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 18. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	40 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 31. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 33. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 45. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 52. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus
Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 58. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>	20 mikrogramus

<sup>1</sup>Cilvēka papilomas vīruss (*Human Papillomavirus* = HPV)

<sup>2</sup>L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

<sup>3</sup>adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta papildvielas (0,5 miligrami Al).

Vakcīnai ir pievienota papildviela – amorfs alumīnija hidroksifosfāta sulfāts. Papildvielas tiek pievienotas, lai uzlabotu imūnreakciju uz vakcīnām.

Citas vakcīnas suspensijas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrijs borāts un ūdens injekcijām.

### Gardasil 9 ārējais izskats un iepakojums

1 Gardasil 9 suspensijas injekcijām deva satur 0,5 ml.

Pirms sakratīšanas Gardasil 9 var izskatīties kā dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas sakratīšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.

Gardasil 9 ir pieejams iepakojumos pa 1 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un Ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693  
(+32 (0) 27766211)  
dproc\_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  
dproc\_czechslovak@merck.com

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

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

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

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél: +32 (0) 27766211  
dproc\_belux@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta:**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.emea.europa.eu>

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:****Gardasil 9 suspensija injekcijām pilnšļircē:**

- Pirms sakratīšanas Gardasil 9 var izskatīties kā dzidrs šķidrums ar baltām nogulsņēm.
- Pirms lietošanas kārtīgi sakratiet pilnšļirci, lai izveidotos suspensija. Pēc rūpīgas sakratīšanas preparāts ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai suspensijā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Iznīciniet vakcīnu, ja ir redzamas daļiņas un/vai ir mainījusies krāsa.
- Iepakojumam ir pievienotas divas dažāda garuma adatas. Atkarībā no pacienta auguma un ķermeņa masas izvēlieties intramuskulārai (i.m.) ievadīšanai piemērotu adatu.
- Pievienojiet adatu, to pagriežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata ir droši piestiprināta pie šļircēs. Saskaņā ar standartprotokolu injicējiet visu devu.
- Nekavējoties injicējiet intramuskulāri (i.m.), vēlams augšdelma deltveida muskulī vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto tāda, kāda piegādāta. Jāievada visa ieteiktā vakcīnas deva.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.