

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni.  
Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.  
Vaċċin b'9 tipi ta' Papillomavirus Uman (Rikombinanti, adsorbit)

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Doża wahda (0.5 ml) fiha madwar:

Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 6 proteina L1 <sup>2,3</sup>	30 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 11 proteina L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 16 proteina L1 <sup>2,3</sup>	60 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 18 proteina L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 31 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 33 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 45 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 52 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 58 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma

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

<sup>2</sup>Proteina L1 f'għamla ta' partiċelli qishom virus magħmula f'ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Razza 1895)) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

<sup>3</sup>Adsorbit fuq aluminium hydroxyphosphate sulphate amorf awżiljari (0.5 milligrammi Al).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni.  
Suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.  
Likwidu ċar bi preċipitat abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Gardasil 9 huwa indikat għal tilqim attiv ta' individwi mill-età ta' 9 snin kontra l-mard ta' HPV li ġej:

- Lezjonijiet qabel isiru malinni u kanċers li jaffettwaw l-għonq tal-utru, il-vulva, il-vaġina u l-anus ikkawżati mit-tipi ta' HPV tal-vaċċin
- Felul ġenitali (*Condyloma acuminata*) ikkawżati minn tipi speċifiċi ta' HPV.

Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1 għal informazzjoni importanti dwar id-dejta li ssostni dawn l-indikazzjonijiet.

L-użu ta' Gardasil 9 għandu jkun skont ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Požoloġija

*Individwi li jkollhom minn 9 snin sa u inkluż 14-il sena meta tingħata l-ewwel injezzjoni*

Gardasil 9 jista' jingħata skont skeda ta' 2 doži (0, 6 – 12-il xahar) (ara sezzjoni 5.1). It-tieni doża għandha tingħata bejn 5 xhur u 13-il xahar wara l-ewwel doża. Jekk it-tieni doża tal-vaċċin tingħata qabel 5 xhur wara l-ewwel doża, għandha dejjem tingħata t-tielet doża.

Gardasil 9 jista' jingħata skont skeda ta' 3 doži (0, 2, 6 xhur). It-tieni doża għandha tingħata mill-anqas xahar wara l-ewwel doża u t-tielet doża għandha tingħata mill-anqas 3 xhur wara t-tieni doża. It-tliet doži għandhom jingħataw fi żmien sena.

*Individwi li jkollhom 15-il sena u aktar meta tingħata l-ewwel injezzjoni*

Gardasil 9 għandu jingħata skont skeda ta' 3 doži (0, 2, 6 xhur).

It-tieni doża għandha tingħata mill-inqas xahar wara l-ewwel doża u t-tielet doża għandha tingħata mill-inqas 3 xhur wara t-tieni doża. It-tliet doži għandhom jingħataw fi żmien sena.

L-użu ta' Gardasil 9 għandu jsir skont ir-rakkomandazzjonijiet uffċjali.

Huwa rakkomandat li individwi li jirċievu l-ewwel doża ta' Gardasil 9 itemmu l-kors ta' tilqim b'Gardasil 9 (ara sezzjoni 4.4).

Il-htieġa ta' doża ta' rinforz ma gietx determinata.

Ma sarux studji li jużaw skeda mħallta (tibdel wiehed ma' iehor) ta' vaċċini ta' HPV għal Gardasil 9.

Individwi li kienu diġà tlaqqmu bi skeda ta' 3 doži ta' vaċċin li kien fih erba' tipi ta' HPV – it-tipi 6, 11, 16, u 18 (Gardasil jew Silgard), li minn hawn 'il quddiem se jissejjaħ vaċċin qHPV (*quadrivalent*-fih erba' tipi), jistgħu jirċievu 3 doži ta' Gardasil 9 (ara sezzjoni 5.1).

*Popolazzjoni pedjatrika (tfal b'età <9 snin)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gardasil 9 fit-tfal taħt l-età ta' 9 snin ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

*Popolazzjoni ta' nisa b'età ≥ 27 sena*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gardasil 9 f'nisa b'età ta' 27 sena jew aktar ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-vaċċin għandu jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli. Is-sit ippreferut huwa ż-zona tad-deltoid fin-naħa ta' fuq tad-driegħ jew iż-zona anterolaterali ta' fuq tal-koxxa.

Gardasil 9 m'għandux jiġi injettat ġol-kanali tad-demem, taħt il-ġilda jew minn ġol-ġilda. Il-vaċċin m'għandux jithallat fl-istess siringa ma' kwalunkwe vaċċin jew soluzzjoni oħra.

Għal struzzjonijiet dwar l-immaniġġjar tal-vaċċin qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

## 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Individwi li żviluppaw sensittività eċċessiva wara li kienu ngħataw Gardasil 9 jew Gardasil/Silgard m'għandhomx jirċievu Gardasil 9.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta tittiehed deċizzjoni li individwu jitlaqqam wiehed għandu jqis ir-riskju ta' esponiment għal HPV qabel u l-benefiċċju li jista' jiehu mit-tilqim.

Bħat-tilqim kollu li jingħata b'injezzjoni, kura medika xierqa u superviżjoni għandhom ikunu dejjem disponibbli immedjatament f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi rari wara l-għoti tal-vaċċin.

Sinkope (hass hażin), xi drabi assoċjat ma' waqgħa, jista' jsehh wara, jew saħansitra qabel, kwalunkwe tilqim, speċjalment fl-adolesxenti bħala rispons psikoġeniku għal-labra tal-injezzjoni. Dan jista' jiġri flimkien ma' diversi sinjali newroloġiċi bħal disturb temporanju fil-vista, paresteżija u ċaqliq toniku-kloniku tar-riglejn u d-dirgħajn waqt l-irkupru. Għalhekk, il-persuni li jitlaqqmu għandhom jiġu osservati għal madwar 15-il minuta wara t-tilqim. Huwa importanti li jkun hemm proċeduri biex jiġi evitat korriment ikkawżat minn hass hażin.

It-tilqim għandu jiġi pospost f'individwi li jkunu qed ibatu minn mard akut b'deni qawwi. Madankollu, meta jkun hemm xi infezzjoni żgħira, bħal infezzjoni hafifa fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs jew deni mhux qawwi, dan m'għandux ikun ta' kontraindikazzjoni għall-immunizzazzjoni.

Bħal b'kull vaċċin ieħor, tilqim b'Gardasil 9 jista' ma jwassalx għal protezzjoni f'kull min jingħata l-vaċċin.

Il-vaċċin jiproteġi biss kontra l-mard ikkawżat mit-tipi tal-HPV li għalihom qiegħed il-vaċċin (ara sezzjoni 5.1). Għaldaqstant, għandhom ikomplu jittiehdu prekawzjonijiet xierqa kontra mard li jixtered mis-sess.

Il-vaċċin qiegħed għal użu profilattiku biss u m'għandu l-ebda effett fuq infezzjonijiet attivi ta' HPV jew fuq mard kliniku stabbilit. Ma ntweriex li l-vaċċin għandu effett terapewtiku. Għalhekk, il-vaċċin mhuwiex indikat għall-kura ta' kanċer tal-għonq tal-utru, tal-vulva, tal-vaġina u tal-anus, leżjonijiet displastiċi ta' grad għoli tal-għonq tal-utru, tal-vulva, tal-vaġina u tal-anus jew felul ġenitali. Ukoll, mhuwiex mahsub biex jevita l-progressjoni ta' leżjonijiet stabbiliti ohra marbuta mal-HPV.

Gardasil 9 ma jevitax leżjonijiet ikkawżati mit-tip ta' HPV tal-vaċċin f'individwi li jkunu infettati b'dak it-tip ta' HPV meta jiehdu t-tilqima (ara sezzjoni 5.1).

It-tilqim ma jiġux post l-eżami ta' rutina tal-għonq tal-utru. Minhabba li l-ebda tilqima ma hija effettiva 100% u Gardasil 9 ma jipprovdi protezzjoni kontra kull tip ta' HPV, jew kontra infezzjonijiet b'HPV li jkunu preżenti meta tittiehed it-tilqima, l-eżami ta' rutina tal-għonq tal-utru jibqa' importanti hafna u għandu jsegwi r-rakkomandazzjonijiet lokali.

Ma teżistix dejta dwar l-użu ta' Gardasil 9 f'individwi b'indeboliment fir-rispons immuni. Is-sigurtà u l-immunoġenicità ta' vaċċin qHPV ġew ivvalutati f'individwi b'età minn 7 snin sa 12-il sena magħrufa li kienu infettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV - *human immunodeficiency virus*) (ara sezzjoni 5.1).

Individwi b'indeboliment fir-rispons immuni, ikkawżat minn użu ta' terapija immunosoppressiva qawwija, difett ġenetiku, infezzjoni bil-Virus tal-Immundeficijenza Umana (HIV), jew inkella minhabba kawzi ohra, jistgħu ma jirrispondux għall-vaċċin.

Il-vaċċin għandu jingħata b'attenzjoni lill-individwi bi tromboċitopenija jew kwalunkwe disturb tal-koagulazzjoni minhabba li f'dawn l-individwi jista' jsehh hruġ tad-demm wara l-għoti ġol-muskoli.

Attwalment għandhom għaddejnin studji ta' segwitu fit-tul biex jiġi determinat it-tul ta' żmien tal-protezzjoni. (Ara sezzjoni 5.1).

Ma hemm l-ebda dejta dwar is-sigurtà, l-immunogeniċità jew l-effikaċja li ssostni li tilqim b'żewġ tipi jew erba' tipi ta' HPV jista' jiehu post il-vaċċin Gardasil 9.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Is-sigurtà u l-immunogeniċità f'individwi li rċevew immunoglobulina jew prodotti oħra li ġejjin mid-demem fit-3 xhur ta' qabel it-tilqim ma ġewx studjati fi provi kliniċi.

##### L-użu ma' tilqim ieħor

Gardasil 9 jista' jingħata flimkien ma' vaċċin ta' rinforz ikkombinat li fih difterite (d) u tetnu (T) ma' pertussis [aċċellulari, komponent] (ap) u/jew poljomijelite [inattivat] (IPV) (vaċċini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) mingħajr l-ebda tfixkil sinifikanti fir-rispons tal-antikorpi għal kwalunkwe wieħed mill-komponenti taż-żewġ vaċċini. Dan huwa bbażat fuq ir-riżultati minn prova klinika li fiha vaċċin dTap-IPV ikkombinat ingħata flimkien mal-ewwel doża ta' Gardasil 9 (ara sezzjoni 4.8).

##### L-użu ma' kontraċettivi tal-ormoni

Fi studji kliniċi, 60.2% tan-nisa b'età minn 16 sa 26 sena li rċevew Gardasil 9 kienu qed jużaw kontraċettivi tal-ormoni waqt il-perjodu ta' tilqim tal-istudji kliniċi. L-użu ta' kontraċettivi tal-ormoni ma deherx li affettwa r-risponsi immuni speċifiċi għat-tip għal Gardasil 9.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu f'nisa tqal (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' Gardasil 9 (ara sezzjoni 5.1).

Studji fl-animali ma jindikawx effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Madankollu, din id-dejta mhijiex meqjusa biżżejjed biex ikun irrakkomandat l-użu ta' Gardasil 9 waqt it-tqala. It-tilqim għandu jiġi pospost sa wara t-tqala (ara sezzjoni 5.1).

##### Treddigh

Gardasil 9 jista' jintuża waqt it-treddigh.

Total ta' 92 mara kienu qed ireddgħu waqt il-perjodu ta' tilqim tal-istudji kliniċi ta' Gardasil 9. Fl-istudji, l-immunogeniċità tal-vaċċin kienet komparabbli bejn nisa' li kienu qed ireddgħu u dawk li ma reddawx. Barra dan, il-profil ta' esperjenzi avversi għal nisa li kienu qed ireddgħu kien jixbah lil dak tan-nisa fil-popolazzjoni ta' sigurtà globali. Ma kien hemm l-ebda esperjenzi avversi serji marbuta mat-tilqima rrappurtati fi tfal li kienu qed jitreddgħu waqt il-perjodu tat-tilqim.

##### Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta fil-bniedem dwar l-effett ta' Gardasil 9 fuq il-fertilità. Studji fl-animali ma jindikawx effetti ta' hsara fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Gardasil 9 m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, xi whud mill-effetti msemmija fis-sezzjoni 4.8 "Effetti mhux mixtieqa" jistgħu jaffettwaw b'mod temporanju l-hila biex issuq u thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### A. Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'7 provi kliniċi, l-individwi ngħataw Gardasil 9 fil-jum tar-reġistrazzjoni u madwar xahrejn u 6 xhur wara dan. Is-sigurtà ġiet ivvalutata bl-użu ta' sorveljanza meġhuna b'biljett ta' rapport tat-tilqim (VRC - *vaccination report card*) għal 14-il jum wara kull injezzjoni ta' Gardasil 9. Total ta' 15,776 individwu (10,495 individwu b'età minn 16 sa 26 sena u 5,281 adolexxent b'età minn 9 snin sa 15-il sena meta rreġistraw għall-istudju) rċevew Gardasil 9. Ftit mill-individwi (0.1%) waqfu minhabba esperjenzi avversi.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li ġew osservati b'Gardasil 9 kienu reazzjonijiet avversi fis-sit tal-injezzjoni (84.8% tal-persuni mlaqqma fi żmien 5 ijiem minn kwalunkwe vista tat-tilqim) u uġiġh ta' ras (13.2% tal-persuni mlaqqma fi żmien 15-il jum wara kwalunkwe vista tat-tilqim). Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu hfiyf jew moderati fl-intensità tagħhom.

### B. Reazzjonijiet avversi fil-qosor miġbura f' tabella

#### Provi Kliniċi

Reazzjonijiet avversi meqjusa li għandhom mill-inqas il-possibbiltà ta' rabta mat-tilqim ġew ikkategorizzati skont il-frekwenza.

Il-frekwenzi huma rrapportati bħala:

- Komuni hafna ( $\geq 1/10$ )
- Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi wara l-ġhoti ta' Gardasil 9 li sehhew bi frekwenza ta' mill-inqas 1.0% minn provi kliniċi

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Uġiġh ta' ras
	Komuni	Sturdament
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Nawsja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Fis-sit tal-injezzjoni: uġiġh, nefħa, eritema
	Komuni	Deni, għeja, Fis-sit tal-injezzjoni: hakk, tbengil

Fi prova klinika ta' 1,053 adolexxent f'saħħithom b'età minn 11 sa 15-il sena, l-ġhoti tal-ewwel doża ta' Gardasil 9 flimkien ma' vaċċin ta' rinforz ikkombinat ta' difterite, tetnu, pertussis [aċċellulari, komponent] u poljomijelite [inattivat] wera li ġew irrappurtati aktar reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (nefħa, eritema), uġiġh ta' ras u deni. Id-differenzi osservati kienu  $< 10\%$  u fil-biċċa l-kbira tal-individwi, il-każijiet avversi kienu rrapportati bħala hfiyf sa moderati fl-intensità tagħhom (ara sezzjoni 4.5).

### Esperjenza ta' Wara t-Tqegħid fis-Suq

L-esperjenzi avversi li jmiss kienu rrapportati b'mod spontanju waqt l-użu ta' wara l-approvazzjoni tal-vaċċin qHPV u jistgħu jidhru wkoll waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Gardasil 9. L-esperjenza ta' sigurtà wara t-tqegħid fis-suq bil-vaċċin qHPV hija rilevanti għal Gardasil 9 minhabba li t-tilqimiet fihom il-proteini L1 ta' HPV ta' 4 mill-istess tipi ta' HPV.

Minhabba li dawn il-każijiet kienu rrapportati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert mhuwiex possibbli li tistma l-frekwenza tagħhom jew tistabbilixxi, għal kull każ, b'mod li wieħed jista' joqgħod fuqu, jekk dan kienx ikkawżat minn esponiment għall-vaċċin.

Infezzjonijiet jew infestazzjonijiet: Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika: Purpura tromboċitopenika idjopatika, limfadenopatija.

Disturbi fis-sistema immuni: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilaktojd, bronkospażmu u urtikarja.

Disturbi fis-sistema nervuża: Enċefalomijelite akuta u mifruxa, Sindrome ta' Guillain-Barré, sinkope xi drabi flimkien ma' ċaqliq toniku-kloniku.

Disturbi gastrointestinali: Rimettar.

Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi: Artralġja, mijaġġja.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata: Astenja, tkexkix ta' bard, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma gie rrapportat l-ebda każ ta' doża eċċessiva.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Vaċċini, Vaċċini għal Papillomavirus, Kodiċi ATC: J07BM03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Gardasil 9 huwa vaċċin awżiljat, rikombinanti mhux infettiv ta' 9 tipi ta' HPV. Huwa jiġi ppreparat minn partċelli qishom virus ippurifikati hafna (VLPs - *virus-like particles*) tal-proteina L1 prinċipali tal-kapsula mill-istess erba' tipi ta' HPV (6, 11, 16, 18) fil-vaċċin qHPV Gardasil jew Silgard u minn 5 tipi (31, 33, 45, 52, 58) addizzjonali ta' HPV. Huwa juża l-istess sustanza awżiljari, aluminium hydroxyphosphate sulphate amorfu bħall-vaċċin qHPV. Il-VLPs ma jistgħux jinfettaw iċ-ċelluli, jirriproduċu jew jikkawżaw mard. L-effikaċja tal-vaċċini VLP L1 hija maħsuba li hi medjata mill-iżvilupp ta' rispons umorali immuni. Il-ġenotipi tal-vaċċin magħmul mit-tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ta' HPV se jkunu riferuti bħala t-tipi ta' HPV tal-vaċċin.

Abbażi ta' studji epidemjoloġiċi, Gardasil 9 huwa antiċipat li jipproteġi kontra t-tipi ta' HPV li jikkawżaw madwar: 90% tal-kanċers tal-ġhonq tal-utru, aktar minn 95% tal-adenokarcinoma in situ (AIS - *adenocarcinoma in situ*), 75-85% tan-neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-ġhonq tal-utru (CIN 2/3 - *cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3*), 85-90% tal-kanċers tal-vulva marbuta ma' HPV, 90-95% tan-neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-vulva (VIN 2/3 - *vulvar intraepithelial neoplasia grade 2/3*) marbuta ma' HPV, 80-85% tal-kanċers tal-vaġina marbuta ma' HPV, 75-85% tan-neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-vaġina (VaIN 2/3 - *vaginal intraepithelial neoplasia grade 2/3*) marbuta ma' HPV, 90-95% tal-kanċer tal-anus marbut ma' HPV, 85-90% tan-neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-anus (AIN2/3 - *anal intraepithelial neoplasia grade 2/3*), u 90% tal-felul ġenitali.

L-indikazzjoni ta' Gardasil 9 hija bbażata fuq il-fatt li:

- l-immunogeniċità bejn Gardasil 9 u l-vaċċin qHPV għat-Tipi 6, 11, 16 u 18 ta' HPV fi bniet b'età minn 9 snin sa 15-il sena, nisa u rġiel b'età minn 16 sa 26 sena mhijiex inferjuri; b'konsegwenza li tista' tingħbed konklużjoni li l-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra infezzjoni persistenti u mard marbut mat-Tipi 6, 11, 16, jew 18 ta' HPV hija komparabbli ma' dik tal-vaċċin qHPV.
- intweriet effikaċja kontra infezzjoni persistenti u mard marbut mat-Tipi 31, 33, 45, 52 u 58 ta' HPV fi bniet u nisa b'età minn 16 sa 26 sena, u
- intweriet immunogeniċità mhux inferjuri kontra t-tipi ta' HPV ta' Gardasil 9 f' subien u bniet b'età minn 9 snin sa 15-il sena u f' irġiel b'età minn 16 sa 26 sena, meta mqabbla ma' bniet u nisa b'età minn 16 sa 26 sena.

### Studji kliniċi għall-vaċċin qHPV

#### **Effikaċja f'nisa u rġiel li kellhom minn 16 sa 26 sena**

L-effikaċja għet stmata f' 6 studji kliniċi ta' Fazi II u III ikkontrollati bi placebo fejn la l-investigatur u lanqas l-individwi li ntgħażlu b' mod każwali ma kienu jafu x' vaċċin qed jingħata, li vvalutaw 28,413-il individwu (20,541 tifla u mara b'età minn 16 sa 26 sena, 4,055 tifel u raġel b'età minn 16 sa 26 sena, 3,817-il mara b'età minn 24 sa 45 sena). Il-vaċċin qHPV kien effikaċi fit-tnaqqis tal-inċidenza ta' CIN (kwalunkwe grad inkluż CIN 2/3); AIS; felul ġenitali; VIN 2/3; u VaIN 2/3 marbuta mat-tipi 6, 11, 16, jew 18 ta' HPV tal-vaċċin f' dawk il-bniet u n-nisa li kienu negattivi b'PCR u seronegattivi fil-linja bażi (Tabella 2). Il-vaċċin qHPV kien effikaċi fit-tnaqqis tal-inċidenza ta' felul ġenitali marbuta mat-tipi 6 u 11 ta' HPV tal-vaċċin f' subien u rġiel li kienu negattivi b'PCR u seronegattivi fil-linja bażi. L-effikaċja kontra neoplazja ta' ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-pene/tal-perinew/ta' madwar l-anus (PIN - *penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia*) ta' gradi 1/2/3 jew kanċer tal-pene/tal-perinew/ta' madwar l-anus ma ntwerietx minhabba li n-numru ta' każijiet kien limitat wisq biex jilhaq sinifikat statistiku (Tabella 2). Il-vaċċin qHPV kien effikaċi fit-tnaqqis tal-inċidenza ta' neoplazja ta' ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju tal-anus (AIN - *anal intraepithelial neoplasia*) tal-gradi 2 u 3 marbuta mat-tipi 6, 11, 16, u 18 ta' HPV tal-vaċċin f' subien u irġiel li kienu negattivi b'PCR u seronegattivi fil-linja bażi (Tabella 2).



Tabella 2: Analizi tal-Effikaċja tal-vaċċin qHPV fil-Popolazzjoni PPE\* għat-Tipi ta' HPV tal-Vaċċin

Punti Finali tal-Marda	qHPV		Kontroll bi Placebo		% ta' Effikaċja (CI ta' 95%)
	N	Numru ta' każijiet	N	Numru ta' każijiet	
<b>Bniet u Nisa li Kellhom minn 16 sa 26 Sena<sup>†</sup></b>					
CIN 2/3 jew AIS marbuta ma' HPV 16 jew 18**	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) jew AIS marbuta ma' HPV 6, 11, 16, jew 18	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
VIN 2/3 marbuta ma' HPV 6, 11, 16 jew 18	7772	0	7744	10	100.0 (67.2, 100.0)
VaIN 2/3 marbuta ma' HPV 6, 11, 16 jew 18	7772	0	7744	9	100.0 (55.4, 100.0)
Felul Ġenitali marbut ma' HPV 6, 11, 16, jew 18	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
<b>Subien u Irgiel li Kellhom minn 16 sa 26 sena</b>					
Leżjonijiet Ġenitali Esterni marbuta ma' HPV 6, 11, 16, jew 18***	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Felul Ġenitali marbut ma' HPV 6, 11, 16, jew 18***	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3 marbuta ma' HPV 6, 11, 16, jew 18***	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)
AIN 2/3 marbuta ma' HPV 6, 11, 16, jew 18****	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)

\*Il-popolazzjoni PPE kienet tikkonsisti f'individwi li rċevew it-tliet tilqimiet kollha fi żmien sena minn meta ġew irreġistrati fl-istudju, ma kellhomx devjazzjonijiet kbar mill-protokoll tal-istudju, u kienu inġenwi (negattivi b'PCR u seronegattivi) għat-tip(i) rilevanti ta' HPV (Tipi 6, 11, 16, u 18) qabel l-ewwel doża u sa xahar wara it-3 doża (Xahar 7).

<sup>†</sup>Analizi tal-provi kkombinati kienu ppjanati b'mod prospettiv u inkludew l-użu ta' kriterji simili ta' dħul fl-istudji.

N=Numru ta' individwi b'mill-inqas vista waħda ta' segwitu wara Xahar 7.

CI=Intervall ta' Fiduċja (*Confidence Interval*).

\*\*Il-pazjenti kienu segwiti sa 4 snin (medjan 3.6 snin)

\*\*\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu 2.4 snin

\*\*\*\*Medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 2.15 snin

### Effikaċja f'nisa li kellhom minn 24 sa 45 sena

L-effikaċja tal-vaċċin qHPV f'nisa b'età minn 24 sa 45 sena giet stmata fi studju kliniku wieħed ta' Fazi III ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigatur u lanqas l-individwi li ntagħzlu b'mod każwali ma kienu jafu liema vaċċin qed jintuża (Protokoll 019, FUTURE III) u li kien jinkludi total ta' 3,817-il mara.

Fil-popolazzjoni PPE, l-effikaċja tal-vaċċin qHPV kontra l-inċidenza kkombinata ta' infezzjonijiet persistenti, felul ġenitali, leżjonijiet tal-vulva u tal-vaġina, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS u kanċers tal-ghonq tal-utru marbuta ma' HPV 6, 11, 16 jew 18 kienet ta' 88.7% (CI ta' 95%: 78.1, 94.8). L-effikaċja tal-vaċċin qHPV kontra l-inċidenza kkombinata ta' infezzjonijiet persistenti, felul tal-ġenitali, leżjonijiet tal-vulva u tal-vaġina, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS u kanċers tal-ghonq tal-utru marbuta ma' HPV 16 jew 18 kienet ta' 84.7% (CI ta' 95%: 67.5, 93.7).

## Studji ta' effikaċja fit-tul

Attwalment qed jiġi segwit sottosett ta' individwi għal tul ta' 10 sa 14-il sena wara tilqim bi qHPV għas-sigurtà, immunogeniċità u protezzjoni kontra mard kliniku marbut mat-tipi 6/11/16/18 ta' HPV.

Il-persistenza tar-rispons tal-antikorpi (wara t-tielet doża) giet osservata għal 10 snin f'adolessenti b'età minn 9 snin sa 15-il sena meta tlaqqmu; 9 snin f'nisa b'età minn 16 sa 23 sena meta tlaqqmu; 9.5 snin f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena meta tlaqqmu, u 9.5 snin f'nisa b'età minn 24 sa 45 sena meta tlaqqmu.

Fl-istudju ta' registru ta' estensjoni fit-tul għal nisa b'età minn 16 sa 23 sena imlaqqma b'vaċċin qHPV fl-istudju bażi (n=2,084), ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' mard b'HPV (CIN ta' grad għoli marbut mat-tipi 6/11/16/18 ta' HPV) sa madwar 12-il sena. F'dan l-istudju, protezzjoni li tibqa' tajba intweriet b'mod statistiku għal madwar 10 snin.

Fi studji kliniċi ta' estensjoni fit-tul, giet osservata protezzjoni wara t-tielet doża fil-popolazzjoni PPE. Il-popolazzjoni PPE kienet tikkonsisti f'individwi:

- li rċievew it-3 tilqimiet fi żmien sena minn meta ddaħhlu fl-istudju, ma kellhomx devjazzjonijiet kbar mill-protokoll tal-istudju,
- kienu seronegattivi għat-tip(i) rilevanti ta' HPV (tipi 6, 11, 16, u 18) qabel l-ewwel doża, u fost individwi ta' 16-il sena u aktar meta ġew irreġistrati fl-istudju bażi, kienu negattivi b'PCR għat-tip(i) rilevanti ta' HPV qabel l-ewwel doża sa xahar wara t-tielet doża (Xahar 7).

F'dawn l-estensjonijiet tal-istudji kliniċi, ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' neoplażja ta' grad għoli ġewwa ċ-ċellula tal-epitelju u l-ebda każ ta' felul ġenitali f'individwi li rċievew vaċċin qHPV fl-istudju bażi:

- sa 10.7 snin fil-bniet (n=369) u 10.6 snin fis-subien (n=326), b'età minn 9 snin sa 15-il sena meta tlaqqmu (medjan ta' segwitu ta' 10.0 snin u 9.9 snin, rispettivament);
- sa 11.5 snin fl-irġiel (n=917), b'età minn 16 sa 26 sena meta tlaqqmu (medjan ta' segwitu ta' 9.5 snin); u
- sa 10.1 snin fin-nisa (n=685), b'età minn 24 sa 45 sena meta tlaqqmu (medjan ta' segwitu ta' 8.7 snin).

## Effikaċja f'individwi infettati bl-HIV

Sar studju li ddokumenta s-sigurtà u l-immunogeniċità tal-vaċċin qHPV f'126 individwu infettati bl-HIV b'età minn 7 snin sa 12-il sena b'CD4% fil-linja bażi ta'  $\geq 15$  u mill-inqas 3 xhur ta' terapija antiretrovirali attiva hafna (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) għal individwi b'CD4%  $< 25$  (li 96 minnhom irċievew il-vaċċin qHPV). Serokonverżjoni għall-erba' antiġens sehhet f'aktar minn 96% tal-individwi. Il-GMTs kienu xi ftit aktar baxxi minn dawk irrappurtati fi studji oħra f'individwi mhux infettati bl-HIV tal-istess età. Mhijiex magħrufa ir-rilevanza klinika tar-rispons aktar baxx. Il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak ta' individwi mhux infettati bl-HIV fi studji oħra. Is-CD4% jew l-RNA tal-HIV fil-plażma ma kinux affettwati mit-tilqim.

## Studji kliniċi għal Gardasil 9

L-effikaċja u/jew l-immunogeniċità ta' Gardasil 9 ġew ivvalutati fi tmien studji kliniċi. Studji kliniċi li vvalutaw l-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra l-placebo ma kinux aċċettabbli minhabba li t-tilqim ta' HPV huwa rakkomandat u implimentat f'hafna pajjiżi għall-protezzjoni kontra infezzjoni u mard b'HPV.

Għalhekk, l-istudju kliniku l-aktar importanti (Protokoll 001) ivvaluta l-effikaċja ta' Gardasil 9 bl-użu tal-vaċċin qHPV bhala komparatur.

L-effikaċja kontra t-Tipi 6, 11, 16, u 18 ta' HPV giet stmata primarjament bl-użu tal-istrateġija *bridging* li uriet immunogeniċità komparabbli (kif imkejla permezz tat-Titres Medji Geometriċi [GMT - *Geometric Mean Titters*]) ta' Gardasil 9 imqabbla mal-vaċċin qHPV (Protokoll 001, GDS01C/Protokoll 009 u GDS07C/Protokoll 020).

Fi Protokoll 001 li kien l-istudju l-aktar importanti, ġiet stmata l-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra t-Tipi 31, 33, 45, 52, u 58 ta' HPV meta mqabbla mal-vaċċin qHPV f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena (N=14,204: 7,099 rċevew Gardasil 9; 7,105 rċevew vaċċin qHPV).

Protokoll 002 ivvaluta l-immunogeniċità ta' Gardasil 9 fi bniet u subien b'età minn 9 snin sa 15-il sena u nisa b'età minn 16 sa 26 sena (N=3,066: 1,932 tifla; 666 tifel; u 468 mara rċevew Gardasil 9).

Protokoll 003 ivvaluta l-immunogeniċità ta' Gardasil 9 f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena u f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena (1,103 Irġiel Eterosesswali [HM - *Heterosexual Men*]; 313-il Raġel li Jkollhom x'Jaqsma mal-Irġiel [MSM - *Men Who Have Sex with Men*]; u 1,099 mara rċevew Gardasil 9).

Il-Protokoll 005 u 007 ivvalutaw Gardasil 9 mogħti flimkien ma' vaċċini rakkomandati bħala rutina fi bniet u subien b'età minn 11 sa 15-il sena (N=2,295).

Protokoll 006 ivvaluta l-ġħoti ta' Gardasil 9 lil bniet u nisa b'età minn 12 sa 26 sena li qabel kienu tlaqqmu bil-vaċċin qHPV (N=921; 615 rċevew Gardasil 9 u 306 rċevew placebo).

GDS01C/Protokoll 009 ivvaluta l-immunogeniċità ta' Gardasil 9 fi bniet b'età minn 9 snin sa 15-il sena (N=600; 300 rċevew Gardasil 9 u 300 rċevew il-vaċċin qHPV).

GDS07C/Protokoll 020 ivvaluta l-immunogeniċità ta' Gardasil 9 f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena (N=500; 249 rċevew Gardasil 9 u 251 rċevew il-vaċċin qHPV).

Protokoll 010 ivvaluta l-immunogeniċità ta' 2 doži ta' Gardasil 9 fi bniet u subien b'età minn 9 snin sa 14-il sena u 3 doži ta' Gardasil 9 fi bniet b'età minn 9 snin sa 14-il sena u nisa b'età minn 16 sa 26 sena (N = 1,518; 753 tifla; 451 tifel u 314-il mara).

### **Studji li jsostnu l-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra t-Tipi 6, 11, 16, 18 ta' HPV**

It-tqabbil ta' Gardasil 9 mal-vaċċin qHPV rigward it-tipi 6, 11, 16, u 18 ta' HPV sar f'popolazzjoni ta' nisa b'età minn 16 sa 26 sena mill-Protokoll 001, bniet b'età minn 9 snin sa 15-il sena minn GDS01C/Protokoll 009 u rġiel b'età minn 16 sa 26 sena minn GDS07C/Protokoll 020.

Analizi statistika ta' nuqqas ta' inferjorità saret f'Xahar 7 u qabblat il-GMTs cLIA kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16, u kontra HPV 18 bejn individwi li nġħataw Gardasil 9 u individwi li nġħataw Gardasil. Ir-risponsi immuni, imkejla permezz ta' GMT, għal Gardasil 9 ma kinux inferjuri għar-risponsi immuni għal Gardasil (Tabella 3). Fi studji kliniċi 98.2% sa 100% ta' dawk li rċevew Gardasil 9 saru seropozittivi għal antikorpi kontra d-9 tipi kollha tal-vaċċin sa Xahar 7 fil-gruppi kollha ttestjati.

Tabella 3: Tqabbil tar-risponsi immuni (abbazi ta' cLIA) bejn Gardasil 9 u l-vaċċin qHPV għat-Tipi 6, 11, 16, u 18 ta' HPV fil-popolazzjoni PPI\* ta' bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena u nisa u rġiel li kellhom minn 16 sa 26 sena

POPOLAZZJONI	Gardasil 9		Vaċċin qHPV		Gardasil 9/ Vaċċin qHPV	
	N (n)	GMT (CI ta' 95%) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	GMT (CI ta' 95%) mMU <sup>§</sup> /mL	Proporzjon GMT	(CI ta' 95%) <sup>#</sup>
<b>Kontra HPV 6</b>						
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	300 (273)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	6792 (3993)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) <sup>¶</sup>
Irġiel li kellhom minn 16 sa 26 sena	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>Kontra HPV 11</b>						
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	300 (273)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	6792 (3995)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) <sup>¶</sup>
Irġiel li kellhom minn 16 sa 26 sena	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>Kontra HPV 16</b>						
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	300 (276)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) <sup>¶</sup>
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	6792 (4032)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) <sup>¶</sup>
Irġiel li kellhom minn 16 sa 26 sena	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>Kontra HPV 18</b>						
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	300 (276)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) <sup>¶</sup>
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	6792 (4539)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) <sup>¶</sup>
Irġiel li kellhom minn 16 sa 26 sena	249 (234)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) <sup>¶</sup>

\*Il-popolazzjoni PPI kienet tikkonsisti f'individwi li rċevew it-tliet tilqimiet kollha fi żmien firxa ta' jiem iddefinita minn qabel, ma kellhomx devjazzjonijiet kbar mill-protokoll tal-istudju, issodisfaw kriterji ddefiniti minn qabel għall-intervall bejn il-vista ta' Xahar 6 u Xahar 7, kienu seronegattivi għat-tip(i) rilevanti ta' HPV (tipi 6, 11, 16, u 18) qabel l-ewwel doża, u fost nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena, kienu negattivi b'PCR għat-tip(i) rilevanti ta' HPV qabel l-ewwel doża sa xahar wara t-tielet doża (Xahar 7).

<sup>§</sup>mMU=milliunitajiet ta' Merck.

<sup>¶</sup>valur p <0.001.

<sup>#</sup>Dimonstrazzjoni tan-nuqqas ta' inferjorità kienet teħtieġ li l-inqas valur ta' CI ta' 95% tal-proporzjon ta' GMT ikun aktar minn 0.67.

CI=Intervall ta' Fiducja (*Confidence Interval*).

GMT= Titres Medji Geometriċi (*Geometric Mean Titors*).

cLIA= Analizi Immunoloġika Kompettitiva b'Luminex (*Competitive Luminex Immunoassay*).

N= Numru ta' individwi li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp rispettiv ta' tilqim li rċevew mill-inqas injezzjoni waħda.

n= Numru ta' individwi li kkontribwixxew għall-analizi.

## Studji li jsostnu l-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra t-Tipi 31, 33, 45, 52, u 58 ta' HPV

L-effikaċja ta' Gardasil 9 f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena giet stmata fi studju kliniku attiv, ikkontrollat b'komparatur fejn la l-investigatur u lanqas l-individwi li ntgħażlu b'mod każwali ma kienu jafu x'vaċċin qed jingħata, (Protokoll 001) li kien jinkludi total ta' 14,204 nisa (Gardasil 9 = 7,099; vaċċin qHPV = 7,105). L-individwi ġew segwiti sa 67 xahar wara t-tielet doża b'tul medjan ta' 43 xahar wara t-tielet doża.

Gardasil 9 kien effikaċi biex jevita infezzjonijiet persistenti u mard marbut ma' HPV 31, 33, 45, 52, u 58 (Tabella 4). Gardasil 9 naqqas ukoll l-inċidenza ta' anormalitajiet tat-test Pap, proċeduri tal-ġhonq tal-utru u tal-ġenitali esterni (i.e., bijopsiji), u proċeduri ta' terapija definittiva tal-ġhonq tal-utru marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, u 58 (Tabella 4).

Tabella 4: Analizi tal-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra t-Tipi 31, 33, 45, 52, u 58 ta' HPV fil-popolazzjoni PPE<sup>‡</sup> ta' nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena

Il-Punt Finali tal-Marda	Gardasil 9 N=7099		Il-vaċċin qHPV N=7105		% ta' Effikaċja** (CI ta' 95%)
	n	Numru ta' każijiet*	n	Numru ta' każijiet*	
<b>CIN 2/3, AIS, Kanċer tal-Ġhonq tal-Utru, VIN 2/3, VaIN 2/3, Kanċer tal-Vulva, u Kanċer tal-Vaġina<sup>a</sup> marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
<b>CIN 2/3 jew AIS<sup>a</sup> marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
<b>CIN2 marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
<b>CIN3 marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
<b>VIN 2/3, VaIN 2/3 marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
<b>Infezzjoni Persistenti ta' ≥6 Xhur<sup>§</sup> marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
<b>Infezzjoni Persistenti ta' ≥12-il Xahar<sup>¶</sup> marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
<b>Anormalità ASC-US HR Pożittiva għal HPV jew Aghar ta' Pap<sup>#</sup> marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
<b>Proċeduri ta' terapija definittiva tal-ġhonq tal-utru<sup>†</sup> marbuta ma' HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

<sup>‡</sup>Il-popolazzjoni PPE kienet tikkonsisti f'individwi li rċevew it-tliet tilqimiet kollha fi żmien sena minn meta ġew irreġistrati fl-istudju, ma kellhomx devjazzjonijiet kbar mill-protokoll tal-istudju, kienu inġenwi (negattivi b'PCR u seronegattivi) għat-tip(i) rilevanti ta' HPV (Tipi 31, 33, 45, 52, u 58) qabel l-ewwel doża u baqgħu negattivi b'PCR għat-tip(i) rilevanti ta' HPV sa xahar wara it-tielet doża (Xahar 7).

N= Numru ta' individwi li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp rispettiv ta' tilqim u li rċevew mill-inqas injezzjoni waħda.

n= Numru ta' individwi li kkontribwixxew għall-analizi.

<sup>§</sup>Infezzjoni persistenti innutata f'kampjuni minn zewġ jew tliet visti konsekuttivi 6 xhur (limitu tal-vista ta' ±1 xahar) bogħod minn xulxin.

<sup>¶</sup>Infezzjoni persistenti innutata f'kampjuni minn tliet visti konsekuttivi jew aktar 6 xhur (limitu tal-vista ta' ±1 xahar) bogħod minn xulxin.

<sup>#</sup>Test Papanicolaou.

CI=Intervall ta' Fiduċja (*Confidence Interval*).

ASC-US=Ċelluli skwamużi atipiċi ta' sinifikanza mhux determinata (*Atypical squamous cells of undetermined significance*).

HR=Riskju Għoli (*High Risk*).

\* Numru ta' individwi b'mill-inqas vista waħda ta' segwitu wara Xahar 7.

\*\* L-Individwi ġew segwiti sa 67 xahar wara t-tielet doża (medjan ta' 43 xahar wara t-tielet doża).

<sup>α</sup> ma ġew iddijanostikati l-ebda każijiet ta' kanċer tal-ġhonq tal-utru, VIN2/3, kanċer tal-vulva u tal-vaġina fil-popolazzjoni PPE.

<sup>†</sup> Il-proċedura ta' tessut maqtuġħ permezz ta' kirurġija b'wajer irqiq forma ta' ċirku li minnu jgħaddi vultaġġ baxx (LEEP - *loop electrosurgical excision procedure*) jew jinqata' tessut f'forma konika b'sikkina tal-kirurgu jew laser (*conisation*).

### **Valutazzjoni addizzjonali tal-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra t-tipi tal-HPV tal-vaċċin**

Minhabba li l-effikaċja ta' Gardasil 9 ma setgħetx tiġi vvalutata kontra l-placebo, saru l-analizi esploratorji li ġejjin.

### **Valutazzjoni tal-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra mard ta' grad għoli tal-ġhonq tal-utru kkawżat mit-tipi tal-HPV tal-vaċċin fil-PPE**

L-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra CIN 2 u aġar marbuta mat-tipi tal-HPV tal-vaċċin mqabbla mal-vaċċin qHPV kienet ta' 94.4% (CI ta' 95% 78.8 ; 99.0) b'2/5,952 każijiet kontra 36/5,947 każ. L-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra CIN 3 marbuta mat-tipi tal-HPV tal-vaċċin mqabbla mal-vaċċin qHPV kienet ta' 100% (CI ta' 95% 46.3 ; 100.0) b'0/5,952 kontra 8/5,947 każijiet.

### **L-impatt ta' Gardasil 9 kontra l-biopsija tal-ġhonq tal-utru u terapija definittiva marbuta mat-tipi tal-HPV tal-vaċċin fil-PPE**

L-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra l-biopsija tal-ġhonq tal-utru marbuta mat-tipi tal-HPV tal-vaċċin imqabbla mal-vaċċin qHPV kienet ta' 95.9% (CI ta' 95% 92.7 ; 97.9) bi 11/6,016-il każ kontra 262/6,018-il każ. L-effikaċja ta' Gardasil 9 kontra t-terapija definittiva tal-ġhonq tal-utru (inkluż il-proċedura ta' tessut maqtuġħ permezz ta' kirurġija b'wajer irqiq forma ta' ċirku li minnu jgħaddi vultaġġ baxx [LEEP-*loop electrosurgical excision procedure*] jew jinqata' tessut f'forma konika b'sikkina tal-kirurgu jew laser [*conisation*]) marbuta mat-tipi tal-HPV tal-vaċċin meta mqabbla mal-vaċċin qHPV kienet ta' 90.7% (CI ta' 95% 76.3 ; 97.0) b'4/6016 każijiet kontra 43/6018 każ.

### **Studji dwar effikaċja fit-tul**

Sottosett ta' individwi qed jiġu segwiti għal 10 snin sa 14-il sena wara tilqim b'Gardasil 9 għas-sigurtà, l-immunogeniċità, u l-effikaċja kontra mard kliniku marbut mat-tipi ta' HPV li hemm fil-vaċċin.

Fl-estensjonijiet fit-tul tal-istudji kliniċi tal-Protokolli 001 u 002, l-effikaċja ġiet osservata fil-popolazzjoni PPE. Il-popolazzjoni PPE kienet tikkonsisti f'individwi:

- li rċievew it-3 tilqimiet fi żmien sena minn meta ġew irregistrati fl-istudju, mingħajr devjazzjonijiet kbar mill-protokoll tal-istudju,
- li kienu seronegattivi għat-tip(i) rilevanti ta' HPV tal-vaċċin qabel doża 1 u fost nisa b'età minn 16 sa 26 sena, negattivi permezz ta' PCR għat-tip(i) rilevanti ta' HPV tal-vaċċin qabel doża 1 sa xahar wara doża 3 (Xahar 7).

Fl-istudju tar-reġistru ta' Protokoll 001, ma kienu osservati l-ebda każijiet marbuta mat-tipi ta' HPV tal-vaċċin ta' CIN ta' grad għoli sa 7.6 snin wara doża 3 (medjan ta' segwitu ta' 4.4 snin) f'nisa (n = 1,782) b'età minn 16 sa 26 sena fiż-żmien tat-tilqim b'Gardasil 9.

Fl-istudju ta' estensjoni ta' Protokoll 002, ma kienu osservati l-ebda kazijiet ta' neoplazja intraepiteljali ta' grad għoli jew felul ġenitali sa 6.4 snin wara doża 3 (medjan ta' segwitu ta' 5.9 snin) fi bniet (n = 753) jew subien (n=227) b'età minn 9 snin sa 15-il sena fiż-żmien tat-tilqim b'Gardasil 9.

### Immunogeniċità

S'issa għadu ma ġie stabbilit it-titer minimu kontra HPV li jagħti effikaċja protettiva.

Analizi ta' immunità speċifika għat-tip bi standards speċifiċi għat-tip intużaw biex jistmaw l-immunogeniċità għal kull tip ta' HPV tal-vaċċin. Dawn l-analizi keġlu l-antikorpi kontra l-epitopi li jinnewtralizzaw għal kull tip ta' HPV. L-iskali għal dawn l-analizi huma uniċi għal kull tip ta' HPV; għalhekk, mhux xieraq tqabbil bejn it-tipi u ma' analizi oħrajn.

### **Rispons immuni għal Gardasil 9 fix-xahar 7**

L-immunogeniċità tkeġlet permezz (1) tal-perċentwal ta' individwi li kienu seropożittivi għal antikorpi kontra t-tip ta' HPV rilevanti tal-vaċċin, u (2) tat-Titer Medju Ġeometriku (GMT - *Geometric Mean Titer*).

Gardasil 9 induċa risponsi b'saħħithom kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16, kontra HPV 18, kontra HPV 31, kontra HPV 33, kontra HPV 45, kontra HPV 52, u kontra HPV 58 imkejla fix-Xahar 7, fil-Protokoll 001, 002, 005, 007, u GDS01C/Protokoll 009 (Tabella 5). Fi studji kliniċi minn 99.6% sa 100% ta' dawk li rċevew Gardasil 9 saru seropożittivi għal antikorpi kontra d-9 tipi tal-vaċċin sa Xahar 7 fil-gruppi kollha ttestjati. Il-GMTs kienu oħla fi bniet u subien milli f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena, u kienu oghla f'subien milli fi bniet u fin-nisa.

Tabella 5: Sommarju tat-Titres Medji Ġeometriċi Kontra HPV b'cLIA tax-xahar 7 fil-popolazzjoni PPI\*

Popolazzjoni	N	n	GMT (CI ta' 95%) mMU <sup>s</sup> /mL
<b>Kontra HPV 6</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2349	1744.6 (1684.7, 1806.7)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1055	2085.3 (1984.2, 2191.6)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	4321	893.7 (873.5, 914.3)
<b>Kontra HPV 11</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2350	1289.7 (1244.3, 1336.8)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1055	1469.2 (1397.7, 1544.4)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	4327	669.3 (653.6, 685.4)
<b>Kontra HPV 16</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2405	7159.9 (6919.7, 7408.5)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1076	8444.9 (8054.2, 8854.5)
Nisa minn 16 sa 26 sena	7260	4361	3159.0 (3088.6, 3231.1)
<b>Kontra HPV 18</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2420	2085.5 (2002.2, 2172.3)
Subien minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1074	2620.4 (2474.3, 2775.2)

Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	4884	809.9 (789.2, 831.1)
<b>Kontra HPV 31</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2397	1883.3 (1811.3, 1958.1)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1069	2173.5 (2057.0, 2296.6)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	4806	664.8 (647.4, 682.6)
<b>Kontra HPV 33</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2418	960.6 (927.5, 994.9)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1076	1178.6 (1120.9, 1239.4)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	5056	419.2 (409.6, 429.1)
<b>Kontra HPV 45</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2430	728.7 (697.6, 761.2)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1079	841.7 (790.0, 896.7)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	5160	254.1 (247.0, 261.5)
<b>Kontra HPV 52</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2426	978.2 (942.8, 1015.0)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1077	1062.2 (1007.2, 1120.2)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	4792	382.4 (373.0, 392.0)
<b>Kontra HPV 58</b>			
Bniet li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	2805	2397	1306.0 (1259.8, 1354.0)
Subien li kellhom minn 9 snin sa 15-il sena	1239	1072	1545.8 (1470.6, 1624.8)
Nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena	7260	4818	489.2 (477.5, 501.2)

\*Il-popolazzjoni PPI kienet tikkonsisti f'individwi li rċewew it-tliet tilqimiet kollha fi żmien firxa ta' jiem iddefinita minn qabel, ma kellhomx devjazzjonijiet kbar mill-protokoll tal-istudju, issodisfaw kriterji ddefiniti minn qabel għall-intervall bejn il-vista ta' Xahar 6 u Xahar 7, kienu seronegattivi għat-tip(i) rilevanti ta' HPV (tipi 6, 11, 16, u 18) qabel l-ewwel doża, u fost nisa b'età minn 16 sa 26 sena, kienu negattivi b'PCR għat-tip(i) rilevanti ta' HPV qabel l-ewwel doża sa xahar wara it-tielet doża (Xahar 7).

<sup>§</sup>mMU=milliunitajiet ta' Merck.

cLIA=Analizi Immunoloġika Kompetittiva b'Luminex (*Competitive Luminex Immunoassay*).

CI=Intervall ta' Fiduċja (*Confidence Interval*).

GMT= Titres Medji Geometriċi (*Geometric Mean Titers*).

N= Numru ta' individwi li ntgħażlu b' mod każwali għall-grupp rispettiv ta' tilqim u li rċewew mill-inqas injezzjoni waħda.

n= Numru ta' individwi li kkontribwixxew għall-analizi.

Risponsi kontra HPV f' Xahar 7 fost subien/bniet b'età minn 9 snin sa 15-il sena kienu komparabbli ma' risponsi kontra HPV f' nisa b'età minn 16 sa 26 sena fid-dejtabejż ikkombinata ta' studji ta' immunogeniċità għal Gardasil 9.

Abbaži ta' dan il-bridging ta' immunogeniċità, tista' tingibed konkluzjoni tal-effikaċja ta' Gardasil 9 fi bniet u subien b'età minn 9 snin sa 15-il sena.



Fil-Protokoll 003, il-GMTs ta' antikorpi kontra HPV f'Xahar 7 fost subien u rġiel (HM) b'età minn 16 sa 26 sena (HM) kienu komparabbli ma' GMTs ta' antikorpi kontra HPV fost bniet u nisa b'età minn 16 sa 26 sena għat-tipi ta' HPV tal-vaċċin. Kienet osservata ukoll immunogeniċità għolja f'MSM b'età minn 16 sa 26 sena, għalkemm aktar baxxa minn f'HM, simili għall-vaċċin qHPV. Fil-Protokoll 020/GDS07C, il-GMTs ta' antikorpi kontra HPV f'Xahar 7 fost subien u rġiel (HM) b'età minn 16 sa 26 sena (HM) kienu komparabbli ma' GMTs ta' antikorpi kontra HPV fost subien u rġiel (HM) b'età minn 16 sa 26 sena (HM) li nġhataw il-vaċċin qHPV għal HPV 6, 11, 16 u 18. Dawn ir-riżultati jsostnu l-effikaċja ta' Gardasil 9 fil-popolazzjoni tal-irġiel.

Ma saru l-ebda studji f'nisa b'età ta' aktar minn 26 sena. F'nisa b'età minn 27 sa 45 sena, l-effikaċja ta' Gardasil 9 għall-4 tipi oriġinali hija mistennija abbazi ta' (1) effikaċja għolja tal-vaċċin qHPV f'nisa b'età minn 16 sa 45 sena u (2) immunogeniċità komparabbli bejn Gardasil 9 u l-vaċċin qHPV fi bniet u nisa b'età minn 9 snin sa 26 sena.

## **Il-persistenza tar-rispons immuni għal Gardasil 9**

Il-persistenza tar-rispons ta' antikorpi wara skeda kompluta ta' tilqim b'Gardasil 9 qed tiġi studjata f'sottosett ta' individwi li se jiġu segwiti għal mill-inqas 10 snin wara t-tilqim għas-sigurtà, l-immunogeniċità u l-effikaċja.

F'subien u bniet b'età minn 9 snin sa 15-il sena (Protokoll 002), il-persistenza tar-rispons tal-antikorpi intweriet għal mill-inqas 5 snin; skont it-tip ta' HPV, minn 90 sa 99% tal-individwi kienu seropożittivi.

F'nisa b'età minn 16 sa 26 sena (Protokoll 001), il-persistenza tar-rispons tal-antikorpi intweriet għal mill-inqas 5 snin; skont it-tip ta' HPV, 78 sa 100 % tal-individwi kienu seropożittivi. L-effikaċja inżammet fl-individwi kollha irrISPETTIVAMENT mill-istat ta' seropożittività għal kwalunkwe tip ta' HPV tal-vaċċin sa tmiem l-istudju (sa 67 xahar wara t-tielet doża; tul medjan ta' segwitu ta' 43 xahar wara t-tielet doża).

GMTs għal HPV 6, 11, 16 u 18 kienu kumparabbli b'mod numeriku għal mill-anqas 3.5 snin f'individwi li rċievew il-vaċċin qHPV jew Gardasil 9.

## **Evidenza ta' rispons anamnestiku (Memorja Immuni)**

Evidenza ta' rispons anamnestiku dehret f'nisa mlaqqma li kienu seropożittivi għat-tip(i) rilevanti ta' HPV qabel it-tilqim. Barra minn hekk, nisa (n = 150) fil-popolazzjoni PPI li rċievew 3 dozi ta' Gardasil 9 fil-Protokoll 001 u doża ta' ċaling fi studju ta' estensjoni 5 snin wara li tkun saret it-tilqima, urew rispons anamnestiku malajr u qawwi li kien akbar mill-GMTs ta' kontra HPV osservati xahar wara d-doża 3.

## **L-għoti ta' Gardasil 9 lil individwi li qabel kienu diġà tlaqqmu bil-vaċċin qHPV**

Protokoll 006 ivvaluta l-immunogeniċità ta' Gardasil 9 f'921 tifla u mara (b'età minn 12 sa 26 sena) li qabel kienu diġà tlaqqmu bil-vaċċin qHPV. Għal individwi li rċievew Gardasil 9 wara li rċievew 3 dozi tal-vaċċin qHPV, kien hemm intervall ta' mill-inqas 12-il xahar bejn it-tmiem tat-tilqim bil-vaċċin qHPV u l-bidu tat-tilqim b'Gardasil 9 bi skeda ta' 3 dozi (l-intervall varja minn madwar 12-il xahar sa 36 xahar).

Seropożittività għat-tipi ta' HPV tal-vaċċin fil-popolazzjoni skont il-protokoll varjat minn 98.3 sa 100% sa Xahar 7 f'Individwi li rċievew Gardasil 9. Il-GMTs għat-Tipi 6, 11, 16, 18 ta' HPV kienu oghla milli fil-popolazzjoni li ma kinux ħadu l-vaċċin qHPV fi studji oħra filwaqt li l-GMTs għat-Tipi 31, 33, 45, 52 u 58 ta' HPV kienu aktar baxxi. Is-sinifikat kliniku ta' din l-osservazzjoni mhuwiex magħruf.

## **Risponsi immuni għal Gardasil 9 bl-użu ta' skeda ta' 2 doži f'individwi li għandhom minn 9 snin sa 14-il sena**

Il-Protokoll 010 kejjel ir-risponsi ta' antikorpi għal HPV għad-9 tipi ta' HPV wara tilqim b'Gardasil 9 fil-koorti li ġejjin: bniet u subien b'età minn 9 snin sa 14-il sena li rċievew 2 doži b'intervall ta' 6 xhur jew 12-il xahar (+/-xahar); bniet b'età minn 9 snin sa 14-il sena li rċievew 3 doži (fix-xhur 0, 2, 6); u nisa b'età minn 16 sa 26 sena li rċievew 3 doži (fix-xhur 0, 2, 6).

Xahar wara l-aħħar doża tal-iskeda assenjata, bejn 97.9% u 100% tal-individwi fil-gruppi kollha saru seropożittivi għall-antikorpi kontra d-9 tipi ta' HPV tal-vaċċin. Il-GMTs kienu oġġla fi bniet u subien li rċievew 2 doži ta' Gardasil 9 (fix-xhur 0, 6 jew inkella fix-xhur 0, 12) milli fi bniet u nisa li kellhom minn 16 sa 26 sena li rċievew 3 doži ta' Gardasil 9 (fix-xhur 0, 2, 6) għal kull wieħed mid-9 tipi ta' HPV tal-vaċċin. Abbażi ta' dan il-*bridging* ta' immunogeniċità tista' tingibed konklużjoni tal-effikaċċja tal-iskeda ta' 2 doži ta' Gardasil 9 fi bniet u subien b'età minn 9 snin sa 14-il sena.

Fl-istess studju, fi bniet u subien b'età minn 9 snin sa 14-il sena, GMTs xahar wara l-aħħar doża tal-vaċċin kienu aktar baxxi b'mod numeriku għal xi tipi tal-vaċċin wara skeda ta' 2 doži milli wara skeda ta' 3 doži (i.e. tipi 18, 31, 45, u 52 ta' HPV wara 0, 6 xhur u tip 45 ta' HPV wara 0, 12-il xahar). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijjex magħrufa.

Fi bniet u subien li rċievew 2 doži b'intervall ta' 6 xhur jew 12-il xahar bejniethom (+/- xahar 1), il-persistenza tar-rispons tal-antikorpi ntweriet sa Xahar 36; skont it-tip ta' HPV, 81% sa 99% ta' bniet u subien li rċievew 2 doži b'intervall ta' 6 xhur bejniethom u 88% sa 100% ta' bniet u subien li rċievew 2 doži b'intervall ta' 12-il xahar bejniethom kienu seropożittivi. Fix-Xahar 36, il-GMTs fil-bniet u s-subien b'età minn 9 snin sa 14-il sena li rċievew 2 doži b'intervall ta' 6 xhur bejniethom (+/- xahar 1) baqgħu mhux inferjuri għal GMTs f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena li rċievew 3 doži ta' Gardasil 9.

Fi prova klinika, il-persistenza tar-rispons tal-antikorpi ntweriet għal mill-inqas 5 snin fi bniet b'età minn 9 snin sa 13-il sena li rċievew 2 doži ta' vaċċin qHPV.

Ma ġiex determinat it-tul ta' żmien tal-protezzjoni bi skeda ta' 2 doži ta' Gardasil 9.

### Tqala

Ma sarux studji speċifiċi ta' Gardasil 9 f'nisa tqal. Il-vaċċin qHPV intuża bħala kontroll attiv waqt il-programm ta' żvilupp kliniku ta' Gardasil 9.

Matul l-iżvilupp kliniku ta' Gardasil 9; 2,586 mara (1,347 fil-grupp ta' Gardasil 9 vs. 1,239 fil-grupp tal-vaċċin qHPV) irrappurtaw mill-inqas tqala waħda. It-tipi ta' anomaliji jew il-proporzjon ta' tqaliet b'riżultati avversi f'individwi li rċievew il-vaċċin Gardasil 9 jew qHPV kienu komparabbli u konsistenti mal-popolazzjoni ġenerali.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Mhux applikabbli.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studju ta' effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, li kien jinkludi l-valutazzjoni ta' effett tossiku minn doża waħda u tolleranza lokali, ma wera l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Gardasil 9 mogħti lill-firien nisa ma kellu l-ebda effett fuq it-tgħammir, il-fertilità jew l-iżvilupp tal-embriju/tal-fetu.

Gardasil 9 mogħti lill-firien nisa ma kellu l-ebda effett fuq l-iżvilupp, il-komportament, ir-riproduzzjoni jew il-fertilità tal-frieh. L-antikorpi kontra d-9 tipi kollha ta' HPV għaddew lil frieh waqt it-tqala u t-treddigh.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride

L-histidine

Polysorbate 80

Sodium borate

Ilma għall-injezzjonijiet

Għas-sustanza awżiljari, ara sezzjoni 2.

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni:

Ahžen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li jinhareġ mill-friġġ Gardasil 9 għandu jingħata kemm jista' jkun malajr.

Dejta dwar stabbiltà tindika li l-komponenti tal-vaċċin huma stabbli għal 72 siegħa meta jinħażen f'temperaturi minn 8°C sa 25°C jew minn 0°C sa 2°C. Fi tmiem dan il-perjodu Gardasil 9 għandu jintuza jew jintrema. Din id-dejta hija intenzjonata biex tigwida l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biss f'każ ta' devjazzjoni temporanja mit-temperatura tal-ħażna li support.

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest:

Ahžen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza. Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li jinhareġ mill-friġġ Gardasil 9 għandu jingħata kemm jista' jkun malajr.

Dejta dwar stabbiltà tindika li l-komponenti tal-vaċċin huma stabbli għal 72 siegħa meta jinħażen f'temperaturi minn 8°C sa 25°C jew minn 0°C sa 2°C. Fi tmiem dan il-perjodu Gardasil 9 għandu jintuza jew jintrema. Din id-dejta hija intenzjonata biex tigwida l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biss f'każ ta' devjazzjoni temporanja mit-temperatura tal-ħażna li support.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni:

0.5 ml ta' suspensjoni f'kunjett (hġieg) b'tapp (halobutyl) u għatu tal-plastik li jinqala' b'daqqa ta' saba' (strixxa tal-aluminju iffurmata bil-prensa) f'daq ta' pakkett ta' 1.

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest:

0.5 ml ta' suspensjoni f'siringa mimlija għal-lest (hġieg) b'tapp li jwaqqaf il-plaġer (elastomer tal-bromobutyl silikonizzat laminat bi FluroTec) u għatu fit-tarf (tahlita sintetika ta' isoprene-bromobutyl) b'żewġ labriet f'daq ta' pakkett ta' 1 jew 10.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni:

- Qabel ma jithawwad Gardasil 9 jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad.
- Hawwad sew qabel l-użu biex tagħmel suspensjoni. Wara li jithawwad sew, ikun likwidu abjad, imdardar.
- Ifli s-suspensjoni għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Armi l-vaċċin jekk ikun fih frak u/jew jekk hemm bidla fil-kulur.
- Iġbed id-doża ta' 0.5 ml tal-vaċċin mill-kunjett ta' doża wahda permezz ta' labra u siringa sterili.
- Injetta immedjatament bl-użu tar-rotta ġol-muskoli (IM - *intramuscular*), l-aħjar fiż-żona tal-muskolu deltojd tal-parti ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali tal-koxxa.
- Il-vaċċin għandu jintuża kif fornūt. Għandha tintuża d-doża shiha rakkomandata tal-vaċċin.

Kull fdal tal-vaċċin li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest:

- Qabel ma jithawwad Gardasil 9 jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad.
- Hawwad sew is-siringa mimlija għal-lest qabel l-użu, biex tagħmel suspensjoni. Wara li jithawwad sew, ikun likwidu abjad, imdardar.
- Ifli s-suspensjoni għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Armi l-vaċċin jekk ikun fih frak u/jew jekk hemm bidla fil-kulur.
- Żewġ labriet ta' tulijiet differenti huma pprovduti fil-pakkett, aghżel il-labra adattata skont id-daqs u l-piż tal-pazjent biex taċċerta ruhek li l-għoti jsir ġol-muskolu (IM - *intramuscular*).
- Wahhal il-labra billi ddawwar lejn il-lemin sakemm il-labra tehel tajjeb mas-siringa. Agħti d-doża kollha skont il-protokoll standard.
- Injetta immedjatament bl-użu tar-rotta ġol-muskoli (IM - *intramuscular*), l-aħjar fiż-żona tal-muskolu deltojd tal-parti ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali tal-koxxa.
- Il-vaċċin għandu jintuża kif fornūt. Għandha tintuża d-doża shiha rakkomandata tal-vaċċin.

Kull fdal tal-vaċċin li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Franza

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Ġunju 2015

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

{XX/SSSS}

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Merck Sharp & Dohme Corp.  
Stonewall Plant  
2778 South East Side Highway  
Elkton, Virginia, 22827,  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Merck Sharp & Dohme Corp.  
770 Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania, 19486,  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-  
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

- **Hruġ tal-lott uffiċjali**

Skont l-Artikolu 114 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-hruġ tal-lott uffiċjali għandu jsir minn laboratorju tal-istat jew laboratorju ieħor li jiġi magħżul għal dak il-għan.

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA  
Kunjett b'doża wahda, pakkett ta' 1**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni  
Vaċċin b'9 tipi ta' Papillomavirus Uman (Rikombinanti, adsorbit)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Doża wahda (0.5 ml):

Proteina L1 ta' HPV tat-Tip 6	30 µg
Proteina L1 ta' HPV tat-Tipi 11 u 18	40 µg
Proteina L1 ta' HPV tat-Tip 16	60 µg
Proteina L1 ta' HPV tat-Tipi 31, 33, 45, 52 u 58	20 µg

adsorbit fuq aluminium hydroxyphosphate sulphate amorfu (0.5 mg Al).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni  
Kunjett wiehed (0.5 ml).

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-muskoli.  
Ħawwad sew qabel l-użu.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1007/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz..

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KITBA FUQ IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Gardasil 9  
Injezzjoni  
IM

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Doża waħda (0.5 ml)

**6. OHRAJN**

MSD VACCINS

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA  
Siringa mimlija għal-lest b'2 labriet, pakkett ta' 1, 10**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Vaċċin b'9 tipi ta' Papillomavirus Uman (Rikombinanti, adsorbit)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Doża waħda (0.5 ml):

Proteina L1 ta' HPV tat-Tip 6	30 µg
Proteina L1 ta' HPV tat-Tipi 11 u 18	40 µg
Proteina L1 ta' HPV tat-Tip 16	60 µg
Proteina L1 ta' HPV tat-Tipi 31, 33, 45, 52 u 58	20 µg

adsorbit fuq aluminium hydroxyphosphate sulphate amorfu (0.5 mg Al).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni

Siringa waħda mimlija għal-lest (0.5 ml) b'2 labriet

10 siringli mimlija għal-lest (0.5 ml) b'2 labriet kull waħda

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gol-muskoli.

Ħawwad sew qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza.  
Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz..

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**Kitba fuq it-tikketta tas-siringa mimlija ghal-lest**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Gardasil 9  
Injezzjoni  
IM  
Vaċċin b'9 tipi ta' Papillomavirus Uman

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Doża 1 (0.5 ml)

**6. OHRAJN**

MSD VACCINS



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

### Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni

Vaċċin b'9 tipi ta' Papillomavirus Uman (Rikombinanti, adsorbit)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti jew ibnek/bintek titlaqqmu peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għal ibnek/bintek.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk inti jew ibnek/bintek ikollkom xi effett sekondarju, kellem it-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Gardasil 9 u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew ibnek/bintek tirċievu Gardasil 9
3. Kif jingħata Gardasil 9
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Gardasil 9
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Gardasil 9 u għalxiex jintuża**

Gardasil 9 huwa vaċċin għat-tfal u għall-adolexxenti mill-età ta' 9 snin u għall-adulti. Huwa jingħata biex jiproteġi kontra mard ikkawżat mit-tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 u 58 tal-Papillomavirus Uman (HPV - *Human Papillomavirus*).

Dan il-mard jinkludi leżjonijiet qabel isiru kanċer u kanċers tal-ġenitali tan-nisa (l-għonq tal-utru, il-vulva, u l-vaġina), leżjonijiet qabel isiru kanċer u kanċers tal-anus u felul ġenitali fl-irġiel u n-nisa.

Gardasil 9 ġie studjat fl-irġiel u fin-nisa b'età minn 9 snin sa 26 sena.

Gardasil 9 jiproteġi kontra t-tipi ta' HPV li jikkawżaw l-aktar każijiet ta' dan il-mard.

Gardasil 9 qiegħed biex jevita dan il-mard. Il-vaċċin ma jintużax biex ifejjaq mard marbut ma' HPV. Gardasil 9 m'għandu l-ebda effett f'individwi li diġà għandhom infezzjoni persistenti jew mard assoċjat ma' kwalunkwe wiehed mit-tipi ta' HPV li hemm fil-vaċċin. Madankollu, f'individwi li diġà huma infettati b'tip wiehed jew aktar ta' HPV tal-vaċċin, Gardasil 9 xorta jista' jiproteġi kontra mard assoċjat mat-tipi l-oħra ta' HPV tal-vaċċin.

Gardasil 9 ma jistax jikkawża mard marbut ma' HPV.

Meta individwu jitlaqqam b'Gardasil 9, is-sistema immuni (is-sistema ta' difiża naturali tal-ġisem) tistimula l-produzzjoni ta' antikorpi kontra d-disa' tipi ta' HPV tal-vaċċin, biex tippoteġi kontra l-mard ikkawżat minn dawn il-virusis.

Jekk inti jew ibnek/bintek tirċievu l-ewwel doża ta' Gardasil 9, intom għandkom tkompli l-kors kollu ta' tilqim b'Gardasil 9.

Jekk inti jew ibnek/bintek diġà hadtu vaċċin ta' HPV, staqsi lit-tabib tiegħek jekk Gardasil 9 jgħoddx għalik.

Gardasil 9 għandu jintuża skont il-linji gwida uffiċjali.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew ibnek/bintek tircievu Gardasil 9

### Tircivix Gardasil 9 jekk inti jew ibnek/bintek

- allergiċi għal xi sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' dan il-vaċċin (mnizzla taht "sustanzi oħra", fis-sezzjoni 6).
- żviluppajtu reazzjoni allergika wara li rċevejtu doża ta' Gardasil jew Silgard (tipi 6, 11, 16, u 18 ta' HPV) jew Gardasil 9.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti jew ibnek/bintek:

- għandkom disturb ta' hruġ ta' demm (marda li tikkawża aktar hruġ ta' demm minn dak li hu normali), per eżempju l-emofilja;
- għandkom sistema immuni mdgħajfa, per eżempju minhabba difett ġenetiku, infezzjoni b'HIV jew medicini li jaffettwaw is-sistema immuni;
- issofru minn mard b'deni qawwi. Madankollu, deni hafif jew infezzjoni hafifa fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs (pereżempju jkollok rih) fihom infushom mhumiex raġuni għalfejn għandek tipposponi t-tilqim.

Jista' jsehh hass hazin, xi drabi flimkien ma' waqgħa (l-aktar fl-adolexxenti) wara kwalunkwe injezzjoni b'labra. Għalhekk għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qatt qabel tak hass hazin b'injezzjoni.

Bhal kull vaċċin ieħor, Gardasil 9 jista' ma jipproteġix kompletament lil kull min jieħu l-vaċċin.

Gardasil 9 ma jipproteġix kontra kull tip ta' Papillomavirus Uman. Għalhekk għandhom ikomplu jintużaw prekawzjonijiet xierqa kontra mard li jixtered mis-sess.

It-tilqim ma jisostiwixxix l-eżami ta' rutina tal-għonq tal-utru. Jekk inti mara, **inti għandek tkompli ssegwi l-parir tat-tabib tiegħek dwar is-'smear' tal-għonq tal-utru/it-testijiet Pap u miżuri preventivi u protettivi.**

### X'informazzjoni importanti oħra hemm bżonn li inti jew ibnek/bintek tkunu tafu dwar Gardasil 9

It-tul ta' żmien tal-protezzjoni għadu mhuwiex magħruf. Għadhom għaddejjin studji ta' segwitu fit-tul biex jiġi stabbilit jekk hijiex meħtieġa doża ta' rinforz.

### Medicini oħra u Gardasil 9

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew ibnek/bintek qed tiehdu, hadtu dan l-aħjar jew tistgħu tiehdu xi medicini oħra, inkluż medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Gardasil 9 jista' jingħata ma' vaċċin ta' rinforz ikkombinat li fih id-difterite (d - *diphtheria*) u t-tetnu (T - *tetanus*) jew mal-pertussi [aċċellulari, komponent] (ap - *acellular pertussis*) u/jew inkella poljomijelite [mhux attivati] (IPV - *inactivated poliomyelitis*) (vaċċini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) f'sit differenti tal-injezzjoni (f'parti oħra ta' ġismek, bhal driegħ jew riġel ieħor) waqt l-istess vista.

Gardasil 9 jista' ma jkollux l-aħjar effett jekk jintuża ma' medicini li jissoppressaw is-sistema immuni.

Kontraċettivi tal-ormoni (per eżempju l-pillola kontraċettiva) ma jnaqqsux il-protezzjoni miksuba b'Gardasil 9.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tirċievi din it-tilqima.

Gardasil 9 jista' jinghata lil nisa li qegħdin iredgħu jew li għandhom il-ħsieb li jreddgħu.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Gardasil 9 jista' jaffettwa b'mod ħafif u temporanju l-hila biex inti ssuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

### **Gardasil 9 fih sodium chloride.**

Dan il-prodott medicinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, i.e. huwa essenzjalment "ħieles mis-sodium".

## **3. Kif jinghata Gardasil 9**

Gardasil 9 jinghata bħala injezzjoni mit-tabib tieghek. Gardasil 9 qieghed biex jinghata lill-adolexxenti u l-adulti mill-età ta' 9 snin 'il quddiem.

### **Jekk ikollok minn 9 snin sa u inkluż 14-il sena meta tinghata l-ewwel injezzjoni**

Gardasil 9 jista' jinghata skont skeda ta' 2 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: tinghata bejn 5 xhur u 13-il xahar wara l-ewwel injezzjoni

Jekk it-tieni doża tal-vaċċin tinghata qabel 5 xhur wara l-ewwel doża, għandha dejjem tinghata t-tielet doża.

Gardasil 9 jista' jinghata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel xahar wara l-ewwel doża)
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel 3 xhur wara t-tieni doża)

It-tliet doži għandhom jinghataw fi żmien sena. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tieghek għal aktar informazzjoni.

### **Jekk ikollok minn 15-il sena 'l fuq meta tinghata l-ewwel injezzjoni**

Gardasil 9 għandu jinghata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel xahar wara l-ewwel doża)
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel 3 xhur wara t-tieni doża)

It-tliet doži għandhom jinghataw fi żmien sena. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tieghek għal aktar informazzjoni.

Huwa rakkomandat li ndividwi li jirċievu l-ewwel doża ta' Gardasil 9 ikomplu l-kors ta' tilqim b'Gardasil 9.

Gardasil 9 se jinghata bħala injezzjoni minn ġol-ġilda għal ġol-muskolu (preferibbilment fil-muskolu tal-parti ta' fuq tad-driegħ jew tal-koxxa).

### **Jekk tinsa doża waħda ta' Gardasil 9**

Jekk taqbez injezzjoni skedata, it-tabib tieghek jiddeciedi meta jagħti d-doża li inti tlift.

Huwa importanti li inti ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tal-infermier tieghek dwar meta għandek terġa' tmur għad-dozi ta' segwitu. Jekk inti tinsa jew ma tkunx tista' tmur għand it-tabib tieghek fiż-żmien skedat, staqsi lit-tabib tieghek għall-parir. Meta Gardasil 9 jingħata bhala l-ewwel doza tieghek, il-kumpliment tal-kors tat-tilqim għandu jsir b' Gardasil 9, u mhux b'vaċċin ta' HPV iehor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-vaċċin, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull vaċċin iehor, dan il-vaċċin jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jidhru wara l-użu ta' Gardasil 9:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10): effetti sekondarji li jinstabu fis-sit tal-injezzjoni (uġigh, nefha u ħmura) u uġigh ta' ras.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): effetti sekondarji li jinstabu fis-sit tal-injezzjoni (tbengil, u ħakk), deni, gheja, sturdament u nawsja.

Meta Gardasil 9 ingħata flimkien ma' vaċċin ta' rinforz ikkombinat ta' difterite, tetnu, pertussis [aċellulari, komponent] u poljomijelite [inattivat] waqt l-istess vista, kien hemm aktar nefha fis-sit tal-injezzjoni.

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'GARDASIL jew SILGARD u jistgħu jidhru wkoll wara li tiehu GARDASIL 9:**

Ġie rrapportat hass ħazin, xi drabi flimkien ma' ċaqleq jew ebusija. Għalkemm episodji ta' hass ħazin mhumiex komuni, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal 15-il minuta wara li jirċievu l-vaċċin ta' HPV.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet allergiċi. Xi whud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu severi. Is-sintomi jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir, horriqija u/jew raxx.

Bhal ma jiġri b'vaċċini oħra, l-effetti sekondarji li ġew irrappurtati matul l-użu ġenerali jinkludu: glandoli minfuħin (għonq, l-abt, jew l-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa); dgħufija fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fid-dirghajn, fir-riglejn u fil-parti ta' fuq tal-ġisem, jew konfużjoni (Sindrome ta' Guillain-Barré, Enċefalomijelite akuta u mifruxa); rimettar, uġigh fil-ġogi, uġigh fil-muskoli, gheja mhux tas-soltu jew dgħufija, tkexkix ta' bard, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, ikollok ħruġ ta' demm jew titbengel b'mod aktar faċli mis-soltu u infezzjoni fil-ġilda fil-post tal-injezzjoni.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew ibnek/bintek ikollkom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif taħzen Gardasil 9

Żomm dan il-vaċċin fejn ma jidhrix u ma jintlahaqx mit-tfal.

Tużax dan il-vaċċin wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Gardasil 9

Is-sustanzi attivi huma: proteina ppurifikata hafna mhux infettiva għal kull wiehed mit-tipi (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, u 58) tal-Papillomavirus Uman.

Doża waħda (0.5 ml) fiha madwar:

Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 6 proteina L1 <sup>2,3</sup>	30 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 11 proteina L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 16 proteina L1 <sup>2,3</sup>	60 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 18 proteina L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 31 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 33 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 45 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 52 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 58 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma

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

<sup>2</sup>Proteina L1 f'għamla ta' particelli qishom virus magħmula f'ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Razza 1895)) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

<sup>3</sup>adsorbit fuq aluminium hydroxyphosphate sulphate amorf u awżiljari (0.5 milligrammi Al).

Aluminium hydroxyphosphate sulphate amorf u huwa inkluż fil-vaċċin bħala sustanza awżiljari. Sustanzi awżiljari jiġu inklużi biex itejbu r-rispons immuni tat-tilqim.

Is-sustanzi l-oħra fis-suspensjoni tal-vaċċin huma: sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate u ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Gardasil 9 u l-kontenut tal-pakkett

Doża waħda ta' suspensjoni għall-injezzjoni ta' Gardasil 9 fiha 0.5 ml.

Qabel ma jithawwad, Gardasil 9 jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad. Wara li jithawwad sewwa, isir likwidu abjad u mdardar.

Gardasil 9 huwa disponibbli f'pakkett ta' 1.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

#### Manifattur

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693  
(+32 (0) 27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

**It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:****Gardasil 9suspensjoni għall-injezzjoni:**

- Qabel ma jithawwad Gardasil 9 jista' jidher bhala likwidu ċar bi precipitat abjad.
- Hawwad sew qabel l-użu biex tagħmel suspensjoni. Wara li jithawwad sew huwa jsir likwidu abjad imdardar.
- Ifli s-suspensjoni għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Armi l-vaċċin jekk ikun hemm frak u/jew jekk jidher li bidel il-kulur.
- Iġbed id-doża ta' 0.5 ml tal-vaċċin mill-kunjett permezz ta' labra u siringa sterili.
- Injetta immedjatament bl-użu tar-rota ġol-muskoli (IM - *intramuscular*), l-aħjar fiż-żona tal-muskolu deltojd tal-parti ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali tal-koxxa.
- Il-vaċċin għandu jintuża kif fornūt. Għandha tintuża d-doża shiħa rakkomandata tal-vaċċin.

Kull fdal tal-vaċċin li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.



## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

### **Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest** Vaċċin b'9 tipi ta' Papillomavirus Uman (Rikombinanti, adsorbit)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti jew ibnek/bintek titlaqqmu peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għal ibnek/bintek.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk inti jew ibnek/bintek ikollkom xi effett sekondarju, kellem it-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Gardasil 9 u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew ibnek/bintek tircievu Gardasil 9
3. Kif jingħata Gardasil 9
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Gardasil 9
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Gardasil 9 u għalxiex jintuza**

Gardasil 9 huwa vaċċin għat-tfal u għall-adolexxenti mill-età ta' 9 snin u għall-adulti. Huwa jingħata biex jiproteġi kontra mard ikkawżat mit-tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 u 58 tal-Papillomavirus Uman (HPV - *Human Papillomavirus*).

Dan il-mard jinkludi leżjonijiet qabel isiru kanċer u kanċers tal-ġenitali tan-nisa (l-għonq tal-utru, il-vulva, u l-vaġina), leżjonijiet qabel isiru kanċer u kanċers tal-anus u felul ġenitali fl-irġiel u n-nisa.

Gardasil 9 ġie studjat fl-irġiel u fin-nisa b'età minn 9 snin sa 26 sena.

Gardasil 9 jiproteġi kontra t-tipi ta' HPV li jikkawżaw l-aktar każijiet ta' dan il-mard.

Gardasil 9 qiegħed biex jevita dan il-mard. Il-vaċċin ma jintużax biex ifejjaq mard marbut ma' HPV. Gardasil 9 m'għandu l-ebda effett f'individwi li diġà għandhom infezzjoni persistenti jew mard assoċjat ma' kwalunkwe wiehed mit-tipi ta' HPV li hemm fil-vaċċin. Madankollu, f'individwi li diġà huma infettati b'tip wiehed jew aktar ta' HPV tal-vaċċin, Gardasil 9 xorta jista' jiproteġi kontra mard assoċjat mat-tipi l-oħra ta' HPV tal-vaċċin.

Gardasil 9 ma jistax jikkawża mard marbut ma' HPV.

Meta individwu jitlaqqam b'Gardasil 9, is-sistema immuni (is-sistema ta' difiża naturali tal-ġisem) tistimula l-produzzjoni ta' antikorpi kontra d-disa' tipi ta' HPV tal-vaċċin, biex tippoteġi kontra l-mard ikkawżat minn dawn il-virusis.

Jekk inti jew ibnek/bintek tircievu l-ewwel doża ta' Gardasil 9, intom għandkom tkompli l-kors kollu ta' tilqim b'Gardasil 9.

Jekk inti jew ibnek/bintek diġà hadtu vaċċin ta' HPV, staqsi lit-tabib tiegħek jekk Gardasil 9 jgħoddx għalik.

Gardasil 9 għandu jintuża skont il-linji gwida uffiċjali.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew ibnek/bintek tircievu Gardasil 9

### Tircivix Gardasil 9 jekk inti jew ibnek/bintek

- allergiċi għal xi sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' dan il-vaċċin (imnizzla taħt "sustanzi oħra", fis-sezzjoni 6).
- żviluppajtu reazzjoni allergika wara li rċevejtu doża ta' Gardasil jew Silgard (tipi 6, 11, 16, u 18 ta' HPV) jew Gardasil 9.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti jew ibnek/bintek:

- għandkom disturb ta' hrug ta' demm (marda li tikkawża aktar hrug ta' demm minn dak li hu normali), per eżempju l-emofilja;
- għandkom sistema immuni mdgħajfa, per eżempju minhabba difett ġenetiku, infezzjoni b'HIV jew medicini li jaffettwaw is-sistema immuni;
- issofru minn mard b'deni qawwi. Madankollu, deni hafif jew infezzjoni hafifa fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs (pereżempju jkollok rih) fihom infushom mhumiex raġuni għalfejn għandek tipposponi t-tilqim.

Jista' jsehh hass hazin, xi drabi flimkien ma' waqgħa (l-aktar fl-adolexxenti) wara kwalunkwe injezzjoni b'labra. Għalhekk għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qatt qabel tak hass hazin b'injezzjoni.

Bhal kull vaċċin ieħor, Gardasil 9 jista' ma jipproteġix kompletament lil kull min jieħu l-vaċċin.

Gardasil 9 ma jipproteġix kontra kull tip ta' Papillomavirus Uman. Għalhekk għandhom ikomplu jintużaw prekawzjonijiet xierqa kontra mard li jixtered mis-sess.

It-tilqim ma jisostiwixxix l-eżami ta' rutina tal-għonq tal-utru. Jekk inti mara, **inti għandek tkompli ssegwi l-parir tat-tabib tiegħek dwar is-'smear' tal-għonq tal-utru/it-testijiet Pap u miżuri preventivi u protettivi.**

### X'informazzjoni importanti oħra hemm bżonn li inti jew ibnek/bintek tkunu tafu dwar Gardasil 9

It-tul ta' żmien tal-protezzjoni għadu mhuwiex magħruf. Għadhom għaddejjin studji ta' segwitu fit-tul biex jiġi stabbilit jekk hijjex meħtieġa doża ta' rinforz.

### Medicini oħra u Gardasil 9

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew ibnek/bintek qed tiehdu, hadtu dan l-aħjar jew tistgħu tiehdu xi medicini oħra, inkluż medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Gardasil 9 jista' jingħata ma' vaċċin ta' rinforz ikkombinat li fih id-difterite (d - *diphtheria*) u t-tetnu (T - *tetanus*) jew mal-pertussi [aċċellulari, komponent] (ap - *acellular pertussis*) u/jew inkella poljomijelite [mhux attiv] (IPV - *inactivated poliomyelitis*) (vaċċini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) f'sit differenti tal-injezzjoni (f'parti oħra ta' ġismek, bhal driegħ jew riġel ieħor) waqt l-istess vista.

Gardasil 9 jista' ma jkollux l-aħjar effett jekk jintuża ma' medicini li jissoppressaw is-sistema immuni.

Kontraċettivi tal-ormoni (per eżempju l-pillola kontraċettiva) ma jnaqsux il-protezzjoni miksuba b'Gardasil 9.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tirċievi din it-tilqima.

Gardasil 9 jista' jinghata lil nisa li qegħdin ireddgħu jew li għandhom il-ħsieb li jreddgħu.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Gardasil 9 jista' jaffettwa b'mod ħafif u temporanju l-hila biex inti ssuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

### **Gardasil 9 fih sodium chloride**

Dan il-prodott medicinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, i.e. huwa essenzjalment "ħieles mis-sodium".

## **3. Kif jinghata Gardasil 9**

Gardasil 9 jinghata bħala injezzjoni mit-tabib tieghek. Gardasil 9 qieghed biex jinghata lill-adolexxenti u l-adulti mill-età ta' 9 snin 'il quddiem.

### **Jekk ikollok minn 9 snin sa u inkluż 14-il sena meta tinghata l-ewwel injezzjoni**

Gardasil 9 jista' jinghata skont skeda ta' 2 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: tinghata bejn 5 xhur u 13-il xahar wara l-ewwel injezzjoni

Jekk it-tieni doża tal-vaċċin tinghata qabel 5 xhur wara l-ewwel doża, għandha dejjem tinghata t-tielet doża.

Gardasil 9 jista' jinghata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel xahar wara l-ewwel doża)
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel 3 xhur wara t-tieni doża)

It-tliet doži għandhom jinghataw fi żmien sena. Jekk jogħġbok kellew lit-tabib tieghek għal aktar informazzjoni.

### **Jekk ikollok minn 15-il sena 'l fuq meta tinghata l-ewwel injezzjoni**

Gardasil 9 għandu jinghata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel xahar wara l-ewwel doża)
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni (mhux qabel 3 xhur wara t-tieni doża)

It-tliet doži għandhom jinghataw fi żmien sena. Jekk jogħġbok kellew lit-tabib tieghek għal aktar informazzjoni.

Huwa rakkomandat li individwi li jirċievu l-ewwel doża ta' Gardasil 9 ikomplu l-kors ta' tilqim b'Gardasil 9.

Gardasil 9 se jinghata bħala injezzjoni minn ġol-ġilda għal ġol-muskolu (preferibbilment fil-muskolu tal-parti ta' fuq tad-driegħ jew tal-koxxa).

### **Jekk tinsa doża waħda ta' Gardasil 9**

Jekk taqbez injezzjoni skedata, it-tabib tieghek jiddeciedi meta jagħti d-doża li inti tlift.

Huwa importanti li inti ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tal-infermier tieghek dwar meta għandek terġa' tmur għad-dozi ta' segwitu. Jekk inti tinsa jew ma tkunx tista' tmur għand it-tabib tieghek fiż-żmien skedat, staqsi lit-tabib tieghek għall-parir. Meta Gardasil 9 jingħata bhala l-ewwel doza tieghek, il-kumpliment tal-kors tat-tilqim għandu jsir b'Gardasil 9, u mhux b'vaċċin ta' HPV iehor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-vaċċin, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull vaċċin iehor, dan il-vaċċin jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jidhru wara l-użu ta' Gardasil 9:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10): effetti sekondarji li jinstabu fis-sit tal-injezzjoni (uġiġh, nefha u ħmura) u uġiġh ta' ras.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): effetti sekondarji li jinstabu fis-sit tal-injezzjoni (tbengil, u ħakk), deni, gheja, sturdament u nawsja.

Meta Gardasil 9 ingħata flimkien ma' vaċċin ta' rinforz ikkombinat ta' difterite, tetnu, pertussis [aċellulari, komponent] u poljomijelite [inattivat] waqt l-istess vista, kien hemm aktar nefha fis-sit tal-injezzjoni.

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati b'GARDASIL jew SILGARD u jistgħu jidhru wkoll wara li tiegħu GARDASIL 9:**

Ġie rrappurtat hass ħazin, xi drabi flimkien ma' ċaqleq jew ebusija. Għalkemm episodji ta' hass ħazin mhumiex komuni, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal 15-il minuta wara li jirċievu l-vaċċin ta' HPV.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet allergiċi. Xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu severi. Is-sintomi jistgħu jinkludu diffikultà biex tiegħu n-nifs, tharhir, horriqija u/jew raxx.

Bhal ma jiġri b'vaċċini oħra, l-effetti sekondarji li ġew irrappurtati matul l-użu ġenerali jinkludu: glandoli minfuħin (għonq, l-abt, jew l-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa); dgħufija fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fid-dirgħajn, fir-riglejn u fil-parti ta' fuq tal-ġisem, jew konfużjoni (Sindrome ta' Guillain-Barré, Enċefalomijelite akuta u mifruxa); rimettar, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fil-muskoli, gheja mhux tas-soltu jew dgħufija, tkexkix ta' bard, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, ikollok ħruġ ta' demm jew titbengiel b'mod aktar faċli mis-soltu u infezzjoni fil-ġilda fil-post tal-injezzjoni.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew ibnek/bintek ikollkom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif taħzen Gardasil 9

Żomm dan il-vaċċin fejn ma jidhrix u ma jintlahaqx mit-tfal.

Tużax dan il-vaċċin wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tas-siringa wara JIS. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza. Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Gardasil 9

Is-sustanzi attivi huma: proteina ppurifikata hafna mhux infettiva għal kull wiehed mit-tipi (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, u 58) tal-Papillomavirus Uman.

Doża waħda (0.5 ml) fiha madwar:

Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 6 proteina L1 <sup>2,3</sup>	30 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 11 proteina L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 16 proteina L1 <sup>2,3</sup>	60 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 18 proteina L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 31 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 33 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 45 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 52 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> tat-Tip 58 proteina L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma

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

<sup>2</sup>Proteina L1 f'għamla ta' partiċelli qishom virus magħmula f'ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Razza 1895)) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

<sup>3</sup>adsorbit fuq aluminium hydroxyphosphate sulphate amorf u awżiljari (0.5 milligrammi Al).

Aluminium hydroxyphosphate sulphate amorf u huwa inkluż fil-vaċċin bħala sustanza awżiljari. Sustanzi awżiljari jigu inklużi biex itejbu r-rispons immuni tat-tilqim.

Is-sustanzi l-oħra fis-suspensjoni tal-vaċċin huma: sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate u ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Gardasil 9 u l-kontenut tal-pakkett

Doża waħda ta' suspensjoni għall-injezzjoni ta' Gardasil 9 fiha 0.5 ml.

Qabel ma jithawwad, Gardasil 9 jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad. Wara li jithawwad sewwa, isir likwidu abjad u mdardar.

Gardasil 9 huwa disponibbli f'pakketti ta' 1 jew 10 siringi mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

#### Manifattur

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693  
(+32 (0) 27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:****Gardasil 9 suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest:**

- Qabel ma jithawwad Gardasil 9 jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad.
- Hawwad sew is-siringa mimlija għal-lest qabel l-użu biex tagħmel suspensjoni. Wara li jithawwad sew, huwa jsir likwidu abjad, imdardar.
- Ifli s-suspensjoni għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Armi l-vaċċin jekk ikun hemm frak u/jew jekk jidher li bidel il-kulur.
- Żewg labriet ta' tulijiet differenti huma pprovduti fil-pakkett; aghzel il-labra adattata skont id-daqs u l-piż tal-pazjent biex taċċerta ruhek li l-għoti jsir għol-muskolu (IM - *intramuscular*).
- Wahhal il-labra billi ddawwar lejn il-lemin sakemm il-labra tissikka mas-siringa. Agħti d-doża kollha skont il-protokoll standard.
- Injetta immedjatament bl-użu tar-rotta għol-muskoli (IM), l-aħjar fiż-żona tal-muskolu deltojd tal-parti ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali tal-koxxa.

- Il-vaċċin għandu jintuża kif fornut. Għandha tintuża d-doża shiha rakkomandata tal-vaċċin.

Kull fdal tal-vaċċin li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.