

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni.

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit).

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Doża waħda (0.5 ml) fiha madwar:

Papillomavirus Uman<sup>1</sup> Proteina tip 6 L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramma

Papillomavirus Uman<sup>1</sup> Proteina tip 11 L1<sup>2,3</sup> 40 mikrogramma

Papillomavirus Uman<sup>1</sup> Proteina tip 16 L1<sup>2,3</sup> 40 mikrogramma

Papillomavirus Uman<sup>1</sup> Proteina tip 18 L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramma

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

<sup>2</sup>L1 proteina fis-sura ta' partikuli qishom virus prodotti fiċ-ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Speċi 1895)) minn teknoloġija DNA rikombinanti.

<sup>3</sup>adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate adjuvant (0.225 milligramma Al).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni.

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Gardasil hu vaċċin biex jintuża mill-età ta' 9 snin għall-prevenzjoni ta':

- leżjonijiet ġenitali (ċervikali, vulvari u vaġinali) qabel isiru malinni, leżjonijiet anali qabel isiru malinni, kansers ċervikali u kansers anali li l-kawża tagħhom hi marbuta ma' ċerti tipi onkoġeniċi ta' Papillomavirus Uman (HPV)
- felul ġenitali (condyloma acuminata) li l-kawża tagħhom hija marbuta ma' tipi speċifiċi ta' HPV.

Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1 għal tagħrif importanti dwar dejta li ssostni din l-indikazzjoni.

Gardasil għandu jintuża skond ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

*Individwi minn 9 snin sa u inkluż 13-il sena*

Gardasil jista' jingħata skont skeda ta' 2 doži (0.5 ml fix-xhur 0 u 6) (ara sezzjoni 5.1).

Jekk it-tieni doża tat-tilqima tingħata qabel 6 xhur wara l-ewwel doża, dejjem għandha tingħata it-

tielet doża.

B'mod alternattiv, Gardasil jista' jinghata skont skeda ta' 3 doži (0.5 ml fix-xhur 0, 2 u 6). It-tieni doża ghandha tinghata mill-inqas xahar wara l-ewwel doża u t-tielet doża ghandha tinghata mill-inqas 3 xhur wara t-tieni doża. It-tliet doži ghandhom jinghataw fi žmien sena.

*Individwi ta' 14-il sena u akbar*

Gardasil għandu jinghata skont skeda ta' 3 doži (0.5 ml fix-xhur 0, 2 u 6).

It-tieni doża ghandha tinghata mill-inqas xahar wara l-ewwel doża u t-tielet doża ghandha tinghata mill-inqas 3 xhur wara t-tieni doża. It-tliet doži ghandhom jinghataw fi žmien sena.

Gardasil għandu jintuża skont ir-rakkomandazzjonijiet uffićjali.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gardasil fit-tfal taħt id-9 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

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

Il-ħtieġa għal doża booster ma ġietx stabbilita.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Il-vaċċin għandu jinghata permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli. Is-sit preferit huwa ż-żona tad-deltoid fin-naħa ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali oġhla tal-koxxa.

Gardasil m'għandux jiġi injettat intravaskularment. La amministrazzjoni taħt il-ġilda u lanqas amministrazzjoni fil-ġilda ma ġiet studjata. Dawn il-metodi ta' amministrazzjoni mhumiex rakkomandati (ara sezzjoni 6.6).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva.

Individwi li jizviluppaw sintomi ta' sensittività eċċessiva wara li jirċievu doża ta' Gardasil m'għandhomx jirċievu doži addizzjonali ta' Gardasil.

L-ġhoti ta' Gardasil għandu jkun pospost f'individwi li jbatu minn mard b'deni serju u akut. Madankollu, il-preżenza ta' infezzjoni minuri, bħal infezzjoni hafifa fl-apparat respiratorju ta' fuq jew deni mhux qawwi, mhix kontra-indikazzjoni għall-immunizzazzjoni.

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

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Meta tittiehed deċiżjoni li individwu jitlaqqam wiehed għandu jqis ir-riskju ta' esponiment għal HPV li huwa kellu fil-passat u l-benefiċċju li jista' jiehu mit-tilqim.

Bħat-tilqim kollu li jinghata b'injezzjoni, kura medika xierqa għandha tkun dejjem disponibbli immedjatament f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi rari wara l-ġhoti tal-vaċċin.

Sinkope (ħass ħażin), xi kultant assoċjat ma' waqgħa, jista' jseħħ wara, jew saħansitra qabel, kwalunkwe tilqim, speċjalment fl-adoloxxenti bħala rispons psikogeniku għall-injezzjoni bil-labra.

Dan jista' jiġri flimkien ma' diversi sinjali newroloġiċi bħal disturb temporanju fil-vista, parasteżija u ċaqliq toniku-kloniku tar-riglejn waqt l-irkupru. Għalhekk, il-persuni li jitlaqqmu għandhom jiġu osservati għal madwar 15-il minuta wara l-għoti tal-vaċċin. Huwa importanti li jkun hemm proċeduri biex jiġu evitati inċidenti waqt hass hażin.

Bħal kull vaċċin, it-tilqima b' Gardasil tista' ma tirriżultax fi protezzjoni għar-riċipjenti kollha tal-vaċċin.

Gardasil ser jipproteġi biss kontra l-mard ikkawżat mit-tipi 6, 11, 16 u 18 tal-HPV u sa ċertu punt, kontra l-mard ikkawżat minn ċerti tipi ta' HPV relatati (ara sezzjoni 5.1). Għaldaqstant, għandhom ikomplu jittieħdu prekawzjonijiet xierqa kontra mard trasmess sesswalment.

Gardasil huwa għal użu profilattiku biss u ma għandu ebda effett fuq infezzjonijiet HPV jew fuq mard kliniku stabbilit. Ma ntweriex li Gardasil għandu effett terapewtiku. Għalhekk, il-vaċċin mhuwiex indikat għall-kura ta' kanċer ċervikali, leżjonijiet displastiċi ċervikali, tal-vulva, vaginali ta' grad għoli jew felul ġenitali. Gardasil, ukoll, mhuwiex maħsub biex jevita l-progress ta' feriti oħra stabbiliti marbuta mal-HPV.

Gardasil ma jimpedixxix leżjonijiet minħabba vaċċin tip HPV f'individwi infettati b'dak it-tip ta' HPV fil-ħin tat-tilqima (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' Gardasil f'nisa adulti għandu jikkunsidra l-varjabbiltà tal-prevalenza tat-tip HPV f'żoni ġeografiċi differenti.

It-tilqima ma tiegħu post screening ċervikali ta' rutina. Peress li l-ebda vaċċin mhu effettiv 100 % u Gardasil mhux se jipprovdri protezzjoni kontra kull tip ta' HPV jew kontra infezzjonijiet HPV eżistenti, screening ċervikali ta' rutina jibqa' ta' importanza kritika u għandu jsegwi r-rakkomandazzjonijiet lokali.

Is-sigurtà u l-immunogeniċità tat-tilqima ġew stmati f'individwi b'età minn 7 snin sa 12-il sena magħrufa li kienu infettati bil-vajrus tal-immunodeficijenza umana (HIV) (ara sezzjoni 5.1). Individwi b'indeboliment fir-rispons immuni, ikkawżat minn użu ta' terapija immunosoppressiva qawwija, difett ġenetiku, jew inkella minħabba kawżi oħra, jistgħu ma jirrispondux għal vaċċin.

Il-vaċċin għandu jingħata b'kawtela lil individwi bi tromboċitopenja jew kwalunkwe mard tal-koagulazzjoni minħabba li hruġ tad-demm jista' jseħh wara l-għoti ġol-muskoli f'dawn l-individwi.

Saru studji ta' segwitu fit-tul biex jiġi determinat it-tul ta' żmien tal-protezzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Ma hemm ebda tagħrif dwar is-sigurtà, l-immunogeniċità jew l-effikaċja li jappoġġja bidla waqt it-tilqim b' Gardasil ma' tilqim ieħor ta' HPV li ma jkoprix l-istess tipi ta' HPV. Għalhekk, huwa importanti li l-istess tilqima tiġi ordnata għall-iskeda sħiħa tad-doża.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Fil-provi kliniċi kolha, l-individwi li kienu riċevew immunoglobulin jew prodotti li ġejjin mid-demm matul is-6 xhur ta' qabel l-ewwel doża tal-vaċċin kienu esklużi.

### Użu ma' vaċċini oħrajn

L-għoti ta' Gardasil fl-istess ħin (iżda, għal vaċċini injettati, f'sit ta' l-injezzjoni differenti) bħal vaċċin ta' l-epatite B (rikombinanti) ma jinterferixxix mar-rispons immuni għat-tipi HPV. Ir-rati ta' seroprotezzjoni (proporzjon ta' individwi li jilhqqu livell seroprotettiv anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml) ma

kienux affettwati (96.5 % għal vaċinazzjoni konkomitanti u 97.5 % għal vaċċin ta' l-epatite B waħdu). It-titres medji ġeometriċi ta' l-anti-korpi ta' kontra l-HBs kienu inqas fl-għoti flimkien, iżda s-sinifikat kliniku ta' din l-osservazzjoni mhux magħruf.

Gardasil jista' jingħata fl-istess ħin ma' vaċċin booster kombinat li fih difterja (d) u tetnu (T) b'jew pertussi [aċċellulari, komponent] (ap) u/jew poljomajelite [inattivat] (IPV) (vaċċini dTap, dT-IPV, TdaPdTap-IPV) mingħajr ebda interferenza sinifikanti b'rispons ta' antikorp għal kwalunkwe komponent ta' vaċċin jew ieħor. Madankollu, ġiet osservata tendenza aktar baxxa ta' GMTs kontra HPV fil-grupp konkomitanti. Is-sinifikat kliniku ta' din l-osservazzjoni mhuwiex magħruf. Dan huwa bbażat fuq ir-riżultati minn prova klinika li fiha, vaċċin dTap-IPV ikkombinat ingħata fl-istess ħin mal-ewwel doża ta' Gardasil (ara sezzjoni 4.8).

L-għoti fl-istess ħin ta' Gardasil ma' vaċċini oħrajn li mhumiex il-vaċċini msemmija hawn fuq ma ġiex studjat.

#### Użu ma' kontraċettivi ormonali

Fi studji kliniċi, 57.5 % tan-nisa ta' età bejn 16 u 26 sena u 31.2 % tan-nisa ta' età bejn 24 sena u 45 sena li rievew Gardasil użaw kontraċettivi ormonali matul il-perijodu ta' vaċċinazzjoni. Ma deherx li l-użu ta' kontraċettivi ormonali kellu effett fuq ir-rispons immuni għal Gardasil.

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

#### Tqala

Ma sarux studji speċifiċi tal-vaċċin fuq nisa tqal. Matul il-programm ta' żvilupp kliniku, 3,819-il mara (vaċċin = 1,894 vs. placebo = 1,925) irrappurtaw mill-inqas tqala waħda matul il-perijodu ta' vaċċinazzjoni. Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti f'tipi ta' anomaliji jew proporzjonijiet ta' tqaliet b'riżultat avversi f'individwi ikkurati b'Gardasil u f'dawk ikkurati bi placebo. Din id-dejta minn nisa fit-tqala (aktar minn 1,000 li rriżultaw esposti) ma tindika l-ebda tossiċità malformattiva la għall-fetu u l-anqas għat-tarbija tat-twelid.

L-informazzjoni fuq Gardasil mogħti waqt it-tqala ma tindikax l-ebda sinjal tas-sigurtà. Madankollu, din l-informazzjoni mhix biżżejjed biex ikun irrakkomandat l-użu ta' Gardasil waqt it-tqala. Għalhekk, it-tilqima għandha tiġi posposta sakemm tintemm it-tqala.

#### Treddigh

F'nisa li kienu qed ireddegħu mogħtija Gardasil jew placebo waqt il-perijodu tat-tilqima tal-provi kliniċi, ir-rati ta' reazzjonijiet avversi fl-omm u fit-tarbija mreda' kienu komparabbli bejn il-gruppi tal-vaċċinazzjoni u dawk tal-placebo. Flimkien ma' dan, l-immunoġenicità tal-vaċċin kienet komparabbli fost l-ommijiet li kienu jreddgħu u n-nisa li ma kienux qed ireddegħu waqt l-għoti tal-vaċċin.

Għaldaqstant, Gardasil jista' jintuża waqt it-treddigh.

#### Fertilità

Studji fl-animali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretti jew indiretti fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ma kinux osservati effetti fuq il-fertilità maskili fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

F'7 provi kliniċi (6 ikkontrollati bil-plaċebo), l-individwi ngħataw Gardasil jew il-plaċebo fil-jum tar-reġistrazzjoni u madwar xahrejn u 6 xhur wara dan. Ftit mill-individwi (0.2 %) waqqfu minhabba reazzjonijiet avversi. Is-sigurtà kienet evalwata jew fil-popolazzjoni studjata kollha (6 studji) jew f'sett speċifiku definit minn qabel (studju wieħed) tal-popolazzjoni studjata bl-użu ta sorveljanza meġhuna b'kard ta' rappurtagġ tat-tilqima (VRC) għal 14-il jum wara kull injezzjoni ta' Gardasil jew tal-plaċebo. L-individwi li kienu mmonitorjati bl-użu ta' sorveljanza meġhuna bil-VRC inkludew 10,088 individwu (6,995 mara, ta' età bejn 9 u 45 sena, u 3,093 raġel ta' età bejn 9 u 26 sena fiż-żmien tar-reġistrazzjoni) li rċievew Gardasil u 7,995 individwu (5,692 mara u 2,303 irġiel) li rċievew il-plaċebo.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li ġew osservati kienu reazzjonijiet avversi fis-sit tal-injezzjoni (77.1 % tal-persuni mlaqqma fi żmien 5 ijiem minn kwalunkwe vista tat-tilqim) u uġiġh ta' ras (16.6 % tal-persuni mlaqqma). Dawn ir-reazzjonijiet avversi s-soltu kienu ħfief jew moderati fl-intensità tagħhom.

### B. Sommarju tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

#### Provi Kliniċi

Tabella 1 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi marbuta mat-tilqima li kienu osservati fost ir-riċipjenti ta' Gardasil fi frekwenza ta' mill-anqas 1.0 % u anke fi frekwenza akbar minn dik li kienet osservata fost ir-riċipjenti tal-plaċebo. Dawn huma kklassifikati taħt kategoriji ta' frekwenza billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja:

[Komuni Ħafna ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux Komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); Rari Ħafna ( $< 1/10,000$ )]

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

Tabella 1 tinkludi wkoll każijiet avversi oħra li ġew irrappurtati b'mod spontanju minn madwar id-dinja waqt l-użu ta' Gardasil wara t-tqeghid fis-suq. Minhabba li dawn il-każijiet jiġu rrappurtati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhuwiex dejjem possibbli li tistma l-frekwenza tagħhom jew tistabilixxi jekk dawn kinux ikkawżati minn esponiment għat-tilqima b'mod li wieħed jista' joqgħod fuqu. Konsegwenza ta' dan, il-frekwenza ta' dawn il-każijiet avversi tikkwalifika bħala "mhux magħruf".

Tabella 1: Każijiet Avversi Wara l-Għoti ta' Gardasil minn Provi Kliniċi u Sorveljanża ta' Wara t-Tqegħid fis-Suq

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Każijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux magħruf	Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux magħruf	Purpura tromboċitopenika idjopatika*, limfadenopatija*
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilaktojd*
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħiġ ta' ras
	Mhux magħruf	Enċefalomijelite akuta u mifruxa*, Sturdament <sup>1</sup> *, Sindrome ta' Guillain-Barré*, sinkope xi kultant flimkien ma' ċaqliq toniku-kloniku*
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Nawsja
	Mhux magħruf	Rimettar*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Ugħiġ fis-saqajn jew fl-idejn
	Mhux magħruf	Artralġja*, Mijalġja*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Fis-sit tal-injezzjoni: eritema, ugħiġ, nefha
	Komuni	Deni Fis-sit tal-injezzjoni:ematoma, ħakk
	Mhux magħruf	Astenja*, tkexkix ta' bard*, għeja*, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard*

\* Każijiet avversi ta' wara t-Tqegħid fis-Suq (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

<sup>1</sup>Waqt provi kliniċi, kien osservat sturdament bħala reazzjoni avversa komuni fin-nisa. Fl-irġiel, l-isturdament ma kienx osservat bi frekwenza oġġla f'individwi li ħadu t-tilqima meta mqabbel ma' daww li ħadu l-plaċebo.

Flimkien ma' dan, fi provi kliniċi, kienu osservati reazzjonijiet avversi li kienu meqjusa mill-investigatur ta' l-istudju bħala li huma marbuta mal-vaċċin jew mal-plaċebo fi frekwenzi ta' inqas minn 1 %:

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:

Rari hafna: bronkospazmu.

#### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:

Rari: urtikarja.

Disa' każijiet (0.06 %) ta' urtikarja kienu rrapportati fil-grupp ta' Gardasil u 20 każ (0.15 %) kienu osservati fil-grupp li kien qed jingħata s-sustanza li kien fiha l-plaċebo.

Fi studji kliniċi, l-individwi fil-Popolazzjoni tas-Sigurtà rrapportaw kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi godda waqt il-follow-up. Fost it-15,706 individwi li rċievew Gardasil u l-13,617-il individwu li rċievew il-plaċebo, kien hemm 39 każ ta' artrite/artropatija mhux speċifika li kienu rrapportati, 24 fil-grupp ta' Gardasil u 15 fil-grupp tal-plaċebo.

Fi prova klinika ta' 843 raġel u mara adoloxxenti b'saħħithom ta' bejn il-11 u s-17-il sena, l-għoti tal-ewwel doża ta' Gardasil fl-istess ħin ma' vaċċin booster kombinat ta' difterja, tetnu, pertussi [aċellulari, komponent] u poljomajelite [inattivat] wera li kien hemm aktar nefha fis-sit tal-injezzjoni u ugħiġ ta' ras irrapportati wara għoti fl-istess ħin. Id-differenzi osservati kienu <10 % u fil-maġġoranza tas-suġġetti, l-episodji avversi ġew irrapportati bħala ħfief għal moderati fl-intensità tagħhom.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapporti dwar l-għoti ta' doża oġhla mid-doži rakkomandati ta' Gardasil.

B'mod ġenerali, il-profil ta' l-avvenimenti avversi rrapputati b'doża eċċessiva kien komparabbli ma' dak tad-doża waħidha rakkomandata ta' Gardasil.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Vacċin virali, Kodiċi ATC: J07BM01

*Mekkanizmu ta' Azzjoni:*

Gardasil huwa vacċin mhux infettuż, rikombinanti, kwadrivalenti, *adjuvanted* ippreparat minn partikuli qishom virus-like particles (VLPs) ippurifikati ħafna tal-proteina maġġuri kapsida L1 tat-tipi ta' HPV 6, 11, 16 u 18. Il-VLPs ma fihom l-ebda DNA virali, ma jistgħux jinfettaw iċ-ċelluli, jirriproduċu jew jikkawżaw mard. HPV jinfetta biss lill-bnedmin, iżda studji fuq l-animali b'papillomavirus simili jissuggerixxu li l-effikaċja tal-vacċini LI VLP tkun medjata bl-iżvilupp ta' rispons immuni umorali.

HPV 16 u HPV 18 huma stmati li huma responsabbli għal madwar 70 % ta' kansers ċervikali u 75-80 % ta' kansers anali; 80 % ta' adenokarcinoma in situ (AIS); 45-70 % ta' neoplasja intraepiteljali ċervikali ta' grad għoli (CIN 2/3); 25 % ta' neoplasja intraepiteljali ċervikali ta' grad baxx (CIN 1); madwar 70 % ta' neoplasja intraepiteljali ta' grad għoli tal-vulva (VIN 2/3) u vaġinali (VaIN 2/3) u 80 % ta' neoplasja intraepiteljali anali ta' grad għoli (AIN 2/3) marbuta ma' HPV. HPV 6 u 11 huma responsabbli għal madwar ta' 90 % tal-każijiet ta' felul ġenitali u 10 % għal neoplasja intraepiteljali ċervikali ta' livell baxx (CIN 1). CIN 3 u AIS ġew aċċettati bħala prekursori immedjati ta' kanċer ċervikali invażiv.

It-terminu "leżjonijiet ġenitali premalinni" f'sezzjoni 4.1 jikkorrispondi għal neoplasja intraepiteljali ċervikali ta' grad għoli (CIN 2/3), neoplasja intraepiteljali vulvari ta' grad għoli (VIN 2/3) u neoplasja intraepiteljali vaġinali ta' grad għoli (VaIN 2/3).

It-terminu "leżjonijiet anali premalinni" f'sezzjoni 4.1 jikkorrispondi għal neoplasja intraepiteljali anali ta' grad għoli (AIN 2/3).

L-indikazzjoni hija bbażata fuq il-fatt li Gardasil wera effikaċja f'nisa bejn l-etajiet ta' 16 u 45 sena u f'irġiel bejn l-etajiet ta' 16 u 26 sena u għall-fatt li Gardasil wera immunogeniċità fi tfal u adoloxxenti bejn l-etajiet ta' 9 snin u 15-il sena.

*Studji Kliniċi*

#### Effikaċja f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena

L-effikaċja ta' Gardasil f'nisa ta' bejn 16 u 26 sena ġiet evalwata f'4 provi kliniċi kkontrollati bil-placebo, double-blind, randomised ta' Fażi II u III, li kienu jinkludu total ta' 20,541 mara, li kienu rreġistrati u vacċinati mingħajr screening minn qabel, għall-preżenza ta' infezzjoni tal-HPV.



Ir-riżultati ahħarin primarji ta' l-effikaċja inkludew feriti tal-vulva u tal-vaġina marbuta ma' HPV 6-, 11-, 16-, jew 18- (felul ġenitali, VIN, VaIN) u CIN ta' kwalunkwe grad u kanċers ċervikali (Protokoll 013, Futur I), CIN 2/3 marbuta ma' HPV 16- jew 18- u AIS u kanċers ċervikali (Protokoll 015, FUTUR II), infezzjoni u marda persistenti marbuta ma' HPV 6-, 11-, 16-, jew 18 (Protokoll 007), u infezzjoni persistenti marbuta ma' HPV 16 (Protokoll 005). L-analiżi primarji tal-effikaċja, fir-rigward tat-tipi ta' HPV (HPV 6, 11, 16, u 18) tal-vaċċin, saru fil-popolazzjoni tal-effikaċja skont il-protokoll (PPE- *per-protocol efficacy*) (i.e. it-3 tilqimiet kollha fi żmien sena mir-registrazzjoni, l-ebda devjazzjonijiet kbar mill-protokoll u qatt ma jkun(u) ittieħed (ttieħdu) t-tip(i) ta' HPV rilevanti qabel l-ewwel doża u matul l-ewwel xahar tal-perjodu ta' Wara d-Doża 3 (Xahar 7)).

Ir-riżultati ta' l-effikaċja huma ppreżentati għall-analiżi kkombinata ta' protokoll ta' studju. L-effikaċja għal CIN 2/3 jew AIS relatati ma' HPV 16/18 hija bbażata fuq tagħrif minn protokoll 005 (16-il-punt ta' tmiem relatat biss), 007, 013, u 015. L-effikaċja għall-punti ta' tmiem l-oħrajn kollha hija bbażata fuq il-protokoll 007, 013, u 015. It-tul medjan tal-*follow-up* għal dawn l-istudji kien 4.0, 3.0, 3.0, u 3.0 snin għal Protokoll 005, Protokoll 007, Protokoll 013, u Protokoll 015, rispettivament. It-tul medjan tal-*follow-up* għall-protokoll flimkien (005, 007, 013, and 015) kien 3.6 snin. Ir-riżultati ta' studji individwali jappoġġjaw ir-riżultati mill-analiżi kkombinata. Gardasil kien effikaċji kontra l-mard tal-HPV ikkawżat minn kull wieħed mill-erba' tipi ta' vaċċin HPV. Fl-aħħar tal-istudju, l-individwi rreġistrati fiż-żewġ studji ta' Fażi III (Protokoll 013 u Protokoll 015), ġew segwiti għal perjodu sa 4 snin (medjan 3.7 snin).

In-Neoplasja Intraepiteljali Ċervikali (CIN) ta' Grad 2/3 (displasja moderata sa grad għoli) u adenokarċinoma in situ (AIS) intużaw fi provi kliniċi bhala indikazzjoni sostituttiva għall-kanċer ċervikali.

Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul tal-Protokoll 015, ġew segwiti 2,536 mara li kellhom minn 16-23 sena meta tlaqqmu b'Gardasil fl-istudju bażi. Fil-popolazzjoni PPE, ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' mard b'HPV (CIN ta' grad għoli marbuta ma' tipi 6/11/16/18 ta' HPV) għal madwar 14-il sena (segwitu medjan ta' 11.9 snin). F'dan l-istudju, protezzjoni li sservi għal żmien twil intweriet b'mod statistiku għal madwar 12-il sena.

#### Effikaċja f' nisa li qatt ma ħadu l-vaċċin rilevanti tat-tip(i) HPV

L-effikaċja bdiet titkejjel wara ż-żjara ta' Xahar 7. B'kollox, waqt ir-registrazzjoni, 73 % tan-nisa kienu naïve għall-4 tipi kollha ta' HPV (negattivi għal PCR u seronegattivi).

Ir-riżultati ta' l-effikaċja għall-punti ta' tmiem rilevanti analizzati fit-2 sena wara r-registrazzjoni u fl-aħħar tal-istudju (tul medjan tal-*follow-up* = 3.6 snin) huma ppreżentati f' Tabella 2.

F' analiżi supplimentali, l-effikaċja ta' Gardasil ġiet evalwata kontra CIN 3 u AIS relatati ma' HPV 16/18

Tabella 2: Analizi ta' l-effikaċja ta' Gardasil kontra leżjonijiet ċervikali ta' grad għoli fil-popolazzjoni PPE

	Gardasil	Plaċebo	%	Gardasil	Plaċebo	%
	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	Effikaċja f'sena 2 (95 % CI)	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	Effikaċja*** fl-aħhar tal-istudju (95 % CI)
<b>CIN 2/3 jew AIS relatata ma' HPV 16/18</b>	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
<b>CIN 3 relatata ma' HPV 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
<b>AIS relatata ma' HPV 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

\*Numru ta' individwi b'għallinqas żjara ta' follow-up waħda wara Xahar 7

\*\*Abbażi ta' evidenza viroloġika, l-ewwel każ ta' CIN 3 f'pazjent infettat kronikament b'HPV 52 x'aktarx li huwa każwalment relatat ma' HPV 52. Jekk instab kampjun 1 biss mill-11-il kampjuni HPV 16 (f'Xahar 32.5) u dan ma' ġiex relevant fit-tessut maqtuġh matul LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Fit-tieni każ ta' CIN 3 osservat f'pazjent infettat b'HPV 51 f'Jum 1 (fi 2 minn 9 kampjuni); HPV 16 ġie rilevat f'bijopsija wara Xahar 51 (f'1 minn 9 kampjuni) u HPV 56 ġie rilevat fi 3 minn 9 kampjuni wara Xahar 52 f'tessut imneħhi waqt LEEP.

\*\*\*Il-pazjenti ġew segwiti sa perijodu ta' 4 snin (medjan 3.6 snin)

Nota: Stimuli tal-punti u intervalli ta' kunfidenza huma aġġustati għal persuna-hin ta' follow-up.

Fl-aħhar tal-istudju u fil-protokoll kombinati,

- l-effikaċja ta' Gardasil kontra CIN 1 relatata ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18 kienet ta' 95.9 % (95 % CI: 91.4, 98.4),
- l-effikaċja ta' Gardasil kontra CIN (1, 2, 3) jew AIS relatata ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18- kienet 96.0 % (95 % CI: 92.3, 98.2),
- l-effikaċja ta' Gardasil kontra VIN2/3 u VaIN 2/3 relatata ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18 kienet 100 % (95 % CI: 67.2, 100) u 100 % (95 % CI: 55.4, 100), rispettivament,
- l-effikaċja ta' Gardasil kontra felul ġenetali relatat ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18 kienet 99.0 % (95 % CI: 96.2, 99.9).

Fi Protokoll 012, l-effikaċja ta' Gardasil kontra d-definizzjoni ta' 6 xhur ta' infezzjoni persistenti [kampjuni pożittivi fuq żewġ żjarat konsekuttivi jew aktar b'6 xhur bejniethom ( $\pm 1$  xahar) jew aktar] relatati ma' HPV 16 kienet 98.7 % (95 % CI: 95.1, 99.8) u 100.0 % (95 % CI: 93.2, 100.0) għal HPV 18 rispettivament, wara *follow-up* ta' massimu ta' 4 snin (medja ta' 3.6 sena). Għad-definizzjoni ta' 12-il xahar ta' infezzjoni persistenti, l-effikaċja kontra HPV 16 kienet 100.0 % (95 % CI: 93.9, 100.0) u 100.0 % (95 % CI: 79.9, 100.0) għal HPV 18 rispettivament.

Effikaċja f'nisa b'evidenza ta' infezzjoni jew marda b'HPV 6, 11, 16 jew 18 f'jum 1.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' protezzjoni mill-marda kkawżata minn tipi HPV ta' vaċċin li għalihom il-pazjenti kienu PCR pożittivi f'jum 1. Nisa li diġà kienu infettati b'xi tip ta' HPV marbut mal-vaċċin qabel il-tilqima, kienu protetti mill-mard kliniku kkawżat mill-bqija tat-tipi ta' HPV tal-vaċċin.

L-effikaċja f'nisa bi jew mingħajr infezzjoni jew marda dovuta għal HPV 6, 11, 16 jew 18.

L-intenzjoni mibdula biex tikkura popolazzjoni (ITT) inkludiet nisa irrispettivament mill-istat tal-linja bażi ta' HPV f'Jum 1, li rievew ta' l-inqas tilqima waħda u li fihom, l-għadd tal-każijiet beda jsir fl-ewwel xahar Wara d-Doża 1. Din il-popolazzjoni toqrob lejn il-popolazzjoni ġenerali tan-nisa fir-

rigward tal-prevalenza ta' infezzjoni u mard b'HPV fil-hin tar-registrazzjoni. Ir-rizultati huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 3.

Tabella 3: L-effikaċja ta' Gardasil f'leżjonijiet ċervikali ta' grad għoli fil-popolazzjoni ITT mibdula li tinkludi nisa irrispettivament mill-istat tal-linja bażi ta' HPV

	Gardasil	Placebo	% Effikaċja ** f'sena 2 (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% Effikaċja ** fl-aħhar tal-istudju (95 % CI)
	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*		Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	Numru ta' każijiet Numru ta' individwi*	
<b>CIN 2/3 jew AIS relatati ma' HPV 16 jew HPV 18</b>	122 9831	201 9896	39.0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
<b>CIN 3 relatata ma' HPV 16/18</b>	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
<b>AIS relatat ma' HPV 16/18</b>	5 9831	11 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0, 87.3)

\*Numru ta' individwi b'għallinqas żjara ta' follow-up waħda wara 30 jum wara Jum 1

\*\*L-effikaċja perċentwali hija kkalkolata mill-protokollu kkombinati. L-effikaċja għal CIN 2/3 jew AIS relatat ma' HPV 16/18 hija bbażata fuq it-tagħrif mill-protokollu 005 (16-il punt ta' tmien relatat biss), 007, 013 u 015. Il-pazjenti ġew segwiti sa perijodu ta' 4 snin (medjan 3.6 snin).

Nota: Stimu ta' punti u intervalli ta' kunfidenza huma aġġustati għal persuna-hin ta' follow-up.

L-effikaċja kontra VIN 2/3 relatata ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18 kienet ta' 73.3 % (95 % CI: 40.3, 89.4), kontra VaIN 2/3 relatata ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18- li kienet 85.7 % (95 % CI: 37.6, 98.4), u kontra felul ġenitali relatat ma' HPV 6-, 11-, 16-, 18 li kienet 80.3 % (95 % CI: 73.9, 85.3) fil-protokollu kkombinati fl-aħħar tal-istudju.

B'kollox, 12 % tal-popolazzjoni kongunta li kienet studjata kellha test anormali tal-Pap li jissuggerixxi li kien hemm CIN f'Jum 1. Fost nisa li kellhom test anormali tal-Pap f'Jum 1 li kienu naïve għat-tipi tal-vaċċin HPV rilevanti f'Jum 1, l-effikaċja tal-vaċċin baqgħet għolja. Fost nisa li kellhom test anormali tal-Pap f'Jum 1 li kienu diġà infettati bit-tipi tal-vaċċin HPV rilevanti f'Jum 1, l-ebda effikaċja tal-vaċċin ma kienet osservata.

#### Protezzjoni Kontra l-Piż Globali tal-marda HPV Ċervikali f'Nisa ta' Bejn 16 u 26 Sena

L-impatt ta' Gardasil kontra r-riskju globali għal mard HPV (jiġifieri mard ikkawżat minn kwalunkwe tip ta' HPV) ġie evalwat wara 30 jum mill-ewwel doża fi 17,599 individwu registrati fiż-żewġ provi ta' l-effikaċja ta' Fażi III (Protokollu 013 u 015). Fost nisa li kienu naïve għal 14-il tip komuni ta' HPV u li kellhom test Pap negattiv f'Jum 1, l-amministrazzjoni ta' Gardasil naqset l-inkidenza ta' CIN 2/3 jew AIS ikkawżati minn tipi ta' HPV ta' vaċċin jew mhux vaċċin b'42.7 % (95 % CI : 23.7, 57.3) u ta' felul ġenitali b'82.8 % (95 % CI: 74.3, 88.8) fl-aħħar tal-istudju.

Fil-popolazzjoni ITT mibdula, il-benefiċċju tal-vaċċin fir-rigward ta' l-inkidenza globali ta' CIN 2/3 jew AIS (ikkawżata minn kwalunkwe tip ta' HPV) u ta' felul ġenitali kien ferm inqas, bi tnaqqis ta' 18.4 % (95 % CI: 7.0, 28.4) u 62.5 % (95 % CI: 54.0, 69.5), rispettivament, minhabba li Gardasil ma għandux impatt fuq il-kors ta' l-infezzjonijiet jew mard li jfegġu mal-bidu tat-tilqima.

## Impatt fuq Proċeduri ta' Terapija Ċervikali Definittivi

L-impatt ta' Gardasil fuq ir-rati ta' Proċeduri ta' Terapija Ċervikali Definittivi irrISPettivament mit-tipi ta' HPV kawżali kien evalwat fi 18,150 individwu reġistrati fil-Protokoll 007, Protokoll 013 u 015. Fil-popolazzjoni naïve għall-HPV (naïve għal 14-il tip ta' HPV komuni u li kellhom test Pap negattiv f' Jum 1), Gardasil naqqas il-proporzjon ta' nisa li esperjenzaw, proċedura ta' terapija ċervikali definittiva (Loop Electro-Excision Procedure jew Cold-Knife Conization) b'41.9 % (95 % CI: 27.7, 53.5) fl-aħħar tal-istudju. Fil-popolazzjoni ITT, it-tnaqqis korrespondenti kien 23.9 % (95 % CI: 15.2, 31.7).

### Effikaċja kross-protettiva

L-effikaċja ta' Gardasil kontra CIN (kull grad) u CIN 2/3 jew AIS ikkawżati minn 10 tipi ta' HPV mhux vaċċin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) strutturalment relatati ma' HPV 16 jew ma' HPV 18, giet evalwata fid-database kombinata ta' l-effikaċja ta' Fażi III (N = 17,599) wara follow-up medjan ta' 3.7 snin (fl-aħħar ta' l-istudju). L-effikaċja kontra punti ta' tmiem tal-marda ikkawżata minn kombinazzjonijiet pre-speċifikati ta' tipi HPV mhux tal-vaċċin giet imkejla. L-istudji ma kinux mghammra biex jivvalutaw l-effikaċja kontra mard ikkawżat minn tipi ta' HPV individwali.

L-analizi primarja saret f'popolazzjonijiet speċifiċi għat-tip li htiegu li n-nisa jkunu negattivi għat-tip li kien qiegħed jiġi analizzat, iżda li setgħu kienu pożittivi għal tipi ta' HPV oħrajn (96 % tal-popolazzjoni ġenerali). L-analizi primarja tal-punt ta' tmiem wara 3 snin ma laħqitx sinifikat statistiku għall-punti ta' tmiem pre-speċifikati kollha. Ir-riżultati finali ta' l-aħħar ta' l-istudju għall-inċidenza kombinata ta' CIN 2/3 jew AIS f'din il-popolazzjoni wara follow-up medjan ta' 3.7 snin huma murija fit-Tabella 4. Għal punti ta' tmiem komposti, l-effikaċja b'sinjifikat statistiku kontra l-marda ntweriet kontra tipi ta' HPV relatati filoġenetikament għal HPV 16 (primarjament HPV 31) billi ebda effikaċja li hija statistikament sinjifikanti ma giet osservata għal tipi ta' HPV filoġenetikament relatati ma' HPV 18 (inkluż HPV 45). Għal 10 tipi ta' HPV individwali, is-sinjifikat statistiku intlaħaq biss għal HPV 31.

Tabella 4: Riżultati għal CIN 2/3 jew AIS f'Individwi naïve għall-HPV Speċifiku għat-Tip† (riżultati ta' tmiem l-istudju)

Naïve għal ≥ Tip ta' HPV 1				
Punt ta' tmiem kompost	Każijiet ta'		% Effikaċja	95 % CI
	Gardasil	placebo		
(HPV 31/45) ‡	34	60	43.2 %	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58) §	111	150	25.8 %	4.6, 42.5
10 tipi ta' HPV mhux vaċċin	162	211	23.0 %	5.1, 37.7
Tipi relatati ma' HPV-16 (speċi A9)	111	157	29.1 %	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6 %	26.2, 74.1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19.1 %	<0, 52.1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13.0 %	<0, 61.9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14.7 %	<0, 44.2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31.5 %	<0, 61.0 <sup>†</sup>
Tipi relatati ma' HPV-18 (speċi A7)	34	46	25.9 %	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5 %	<0, 69.5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0.0 %	<0, 60.7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39.9 %	<0, 76.8 <sup>†</sup>
Speċi A5 (HPV 51)	34	41	16.3 %	<0, 48.5 <sup>†</sup>
Speċi A6 (HPV 56)	34	30	-13.7 %	<0, 32.5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> L-istudji ma kinux mghammra biex jivvalutaw l-effikaċja kontra marda kkawżata minn tipi ta' HPV individwali.

<sup>‡</sup> L-effikaċja kienet ibbażata fuq tnaqqis f' CIN 2/3 jew AIS relatati ma' HPV 31

- § L-effikaċja kienet ibbażata fuq tnaqqis f' CIN 2/3 jew AIS relatati ma' HPV 31-, 33-, 52-, u 58  
|| Tinkludi tipi ta' HPV mhux vaċċin identifikati mill-assaġġ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, u 59.

#### Effikaċja f' nisa b'età minn 24 sa 45 sena

L-effikaċja ta' Gardasil f' nisa ta' bejn 24 u 45 sena ġiet ivvalutata fi studju kliniku ta' Fazi III randomizzat, double blind, ikkontrollat bi placebo (Protokoll 019, FUTURE III) inkluż total ta' 3,817-il mara, li ġew irregistrati u mlaqqma mingħajr skrinjar minn qabel għall-preżenza ta' infezzjoni HPV.

Il-punti ta' tmiem primarji tal-effikaċja nkludew l-inċidenza kombinata ta' infezzjoni persistenti relatata ma' HPV 6, 11, 16 jew 18 u l-inċidenza kombinata ta' infezzjoni persistenti relatata ma' HPV 16 jew HPV 18 (definizzjoni ta' 6 xhur), felul ġenitali, leżjonijiet vulvari u vaġinali, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS, u kanċers ċervikali. It-tul ta' żmien medju ta' follow-up għal dan l-istudju kien ta' 4.0 snin.

Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul tal-Protokoll 019, ġew segwiti 685 mara li kellhom minn 24-45 sena meta tlaqqmu b' Gardasil fl-istudju bażi. Fil-popolazzjoni PPE, ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' mard b' HPV (kwalunkwe grad ta' CIN marbuta ma' tipi 6/11/16/18 ta' HPV u Felul Ġenitali) sa 10.1 snin (medjan ta' segwitu ta' 8.7 snin).

#### Effikaċja f' nisa li qatt ma ħadu t-tip(i) ta' vaċċin għal HPV relevanti

L-analizijiet primarji tal-effikaċja saru fil-popolazzjoni tal-effikaċja skont il-protokoll (PPE) (jiġifieri it-3 vaċċini fi żmien sena mir-registrazzjoni, ebda devjazzjoni maġġuri għall-protokoll u naïve għat-tip(i) ta' HPV qabel doża 1 u permezz ta' xahar wara doża 3 (Xahar 7)). L-effikaċja tkejjlet b'bidu wara ż-żjara ta' Xahar 7. B'mod ġenerali, 67 % tal-individwi kienu naïve (negattivi u seronegattivi għal PCR) għall-4 tipi ta' HPV kollha fir-registrazzjoni.

L-effikaċja ta' Gardasil kontra l-inċidenza kombinata ta' infezzjoni, felul ġenitali, leżjonijiet vulvari u vaġinali, persistenti relatati ma' HPV 6, 11, 16 jew 18, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS u kanċers ċervikali kienet 88.7 % (95 % CI: 78.1, 94.8).

L-effikaċja ta' Gardasil kontra l-inċidenza kombinata ta' infezzjoni persistenti relatata ma' HPV 16 jew 18, felul ġenitali, leżjonijiet vulvari u vaġinali, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS u kanċers ċervikali kienet ta' 84.7 % (95 % CI: 67.5, 93.7).

#### Effikaċja f' nisa bi jew mingħajr infezzjoni jew mard preċedenti dovuti għal HPV 6, 11, 16, or 18

Il-popolazzjoni tas-Sett ta' Analiżi Shih (magħrufa wkoll bħala l-popolazzjoni ITT) kienet tinkludi nisa minkejja l-istatus HPV tal-linja bażi f' Jum 1, li rċievew għallinqas tilqima waħda u li fihom, l-għadd tal-każijiet beda f' Jum 1. Din il-popolazzjoni tqarreb il-popolazzjoni ġenerali ta' nisa fir-rigward tal-prevalenza ta' infezzjoni HPV jew ta' mard fir-registrazzjoni.

L-effikaċja ta' Gardasil kontra l-inċidenza kombinata ta' infezzjoni persistenti relatata ma' HPV 6-, 11-, 16 jew 18, felul ġenitali, leżjonijiet vulvari u vaġinali, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS u kanċers ċervikali kienet ta' 47.2 % (95 % CI: 33.5, 58.2).

L-effikaċja ta' Gardasil kontra l-inċidenza kombinata ta' infezzjoni persistenti relatata ma' HPV 16 jew 18, felul ġenitali, leżjonijiet vulvari u vaġinali, CIN ta' kwalunkwe grad, AIS, u kanċers ċervikali kienet ta' 41.6 % (95 % CI: 24.3, 55.2).

#### L-effikaċja f' nisa (minn 16 sa 45 sena) b'xhieda li kien hemm infezzjoni qabel b'tip ta' HPV (seropożittiv) tat-tilqima li ma nstabx aktar kif beda t-tilqim (negattiv għal PCR)

F' analiżi post hoc ta' individwi (li rċievew mill-anqas tilqima waħda) b'xhieda li kien hemm infezzjoni qabel b'tip ta' HPV (seropożittiv) tat-tilqima li ma nstabx aktar kif beda t-tilqim (negattiv għal PCR), l-effikaċja ta' Gardasil biex tilqa' kontra kondizzjonijiet minħabba rikorrenza tal-istess tip ta' HPV

kienet 100 % (95 % CI: 62.8, 100.0; 0 vs. 12il każ [n = 2,572 minn ġabra ta' studji f'nisa żgħar]) kontra CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 li għandhom x'jaqsmu ma' HPV 6, 11, 16, u 18, u felul ġenitali f'nisa bejn l-etajiet ta' 16 u 26 sena. L-effikaċja kienet 68.2 % (95 % CI: 17.9, 89.5; 6 vs. 20 każ [n= 832 minn studji b'taħlita ta' nisa żgħar u adulti]) kontra infezzjoni persistenti li għandha x'taqsam ma' HPV 16 u 18 f'nisa bejn l-etajiet ta' 16 u 45 sena.

#### Effikaċja f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena

L-effikaċja kienet evalwata għal kontra fellul ġenitali estern marbut mal-HPV 6, 11, 16, 18, neoplasja tal-intraepitelju tal-pene/perineali/perianali (PIN) ta' gradi 1/2/3, u infezzjoni persistenti.

L-effikaċja ta' Gardasil f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena kienet stmata fi studju kliniku wieħed ta' Fażi III, double-blind, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo (Protokoll 020) li kien jiġbor fih total ta' 4,055 raġel li ddaħhlu fl-istudju u ġew imlaqqma mingħajr ma sarilhom eżami qabel dwar jekk kellhomx infezzjoni b'HPV. It-tul medjan ta' żmien li fih ġew segwiti kien ta' 2.9 snin.

F'sottosett ta' 598 raġel (GARDASIL = 299; plaċebo = 299) f'Protokoll 020 li kienu ammettew li jkollhom rapporti sesswali mal-irġiel (MSM) kienet evalwata l-effikaċja għal kontra neoplasja tal-intraepitelju anali (Gradi AIN 1/2/3) u kanċer fl-anus u infezzjoni persistenti intra-anali.

MSM għandhom riskju akbar ta' infezzjoni HPV anali meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali; il-benefiċċju assolut tat-tilqim mil-lat li jiġi evitat il-kanċer anali fil-popolazzjoni ġenerali hu mistenni li jkun baxx hafna.

Infezzjoni bl-HIV kienet kriterju ta' esklużjoni (ara sezzjoni 4.4).

#### Effikaċja fl-irġiel li qatt ma kellhom it-tipi ta' HPV tat-tilqima

L-analiżi primarja tal-effikaċja, rigward it-tipi ta' HPV tat-tilqima (HPV 6, 11, 16, 18), saru fil-popolazzjoni ta' effikaċja skont il-protokoll (PPE) (i.e. it-3 tilqimiet ingħataw fi żmien sena minn meta l-individwu ddaħhlu fl-istudju, ma kien hemm l-ebda devjazzjonijiet kbar mill-protokoll u li l-individwu qatt ma kellu xi wieħed mit-tip(i) tal-HPV rilevanti qabel ingħata l-ewwel doża u sa xahar Wara d-Doża 3 (Xahar 7)). L-effikaċja bdiet titkejjel minn wara l-vista tax-Xahar 7. Globalment, 83 % tal-irġiel (87 % tal-individwi eterosesswali u 61 % ta' individwi MSM) qatt ma kellhom xi wieħed mill-4 tipi ta' HPV (negattivi għal PCR u seronegattivi) meta ddaħhlu fl-istudju.

Neoplasja Intraepiteljali Anali (AIN) ta' Grad 2/3 (displasja ta' grad minn moderat sa għoli) intużat fil-provi kliniċi bħala markatur sostitut ta' kanċer anali.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-iskopijiet finali analizzati fl-aħħar tal-istudju (żmien medjan li fih ġew segwiti l-individwi = 2.4 snin) fil-popolazzjoni skont il-protokoll huma ppreżentati f'Tabella 5. L-effikaċja kontra l-gradi PIN 1/2/3 ma ntwerietx minhabba li n-numru ta' każijiet kien limitat wisq biex tintlaħaq sinifikanza b'mod statistiku.

*Tabella 5: L-effikaċja ta' Gardasil kontra leżjonijiet ġenitali esterni fil-popolazzjoni PPE\* ta' rġiel b'età minn 16-26 sena*

Skop finali	Gardasil		Plaċebo		% Effikaċja (95 %CI)
	N	Numru ta' każijiet	N	Numru ta' każijiet	
Leżjonijiet ġenitali esterni marbuta ma' HPV 6/11/16/18					
Leżjonijiet ġenitali esterni	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Felul ġenitali	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

\*L-individwi fil-popolazzjoni PPE irċievew it-3 tilqimiet kollha fi żmien sena minn meta ddaħhlu fl-istudju, ma kellhomx devjazzjonijiet kbar mill-protokoll u qatt ma kellhom it-tip(i) ta' HPV rilevanti qabel l-ewwel doża u sa xahar wara doża 3 (Xahar 7).

Fl-analizi tat-tmiem tal-istudju għal-leżjonijiet anali fil-popolazzjoni MSM (medja ta' kemm damu jiġu segwiti kienet ta' 2.15 il-sena), l-effett preventiv kontra AIN 2/3 marbut mal-HPV 6, 11, 16, 18 kien 74.9 % (95 % CI 8.8, 95.4; 3/194 kontra 13/208) u kontra AIN 2/3 marbut mal-HPV 16 jew 18 kien 86.6 % (95 % CI 0.0, 99.7; 1/194 kontra 8/208).

Bħalissa, it-tul ta' żmien ta' protezzjoni kontra kanser anali mhuwiex magħruf. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul tal-Protokoll 020, ġew segwiti 917-il raġel li kellhom minn 16-26 sena meta tlaqqmu b' Gardasil fl-istudju bażi. Fil-popolazzjoni PPE, ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' felul ġenitali marbut mat-tipi 6/11 ta' HPV, feriti ġenitali esterni b'HPV 6/11/16/18 jew grad għoli ta' AIN b'HPV 6/11/16/18 f'MSM sa 11.5 snin (medjan ta' segwitu ta' 9.5 snin).

#### Effikaċja fl-irġiel b'infezzjoni jew mard minn qabel ikkawżat minn HPV 6, 11, 16, jew 18 jew mingħajrhom

Il-popolazzjoni ta' Sett Shiħ ta' Analizi kienet tinkludi rġiel ikun xi jkun l-istat ta' HPV tagħhom fil-linja bażi f' Jum 1, li rċivew mill-anqas tilqima waħda u li fihom il-każ beda jingħadd f' Jum 1. Din il-popolazzjoni tqarreb il-popolazzjoni ġenerali ta' rġiel rigward prevalenza ta' infezzjoni ta' HPV jew mard meta ddaħhlu fl-istudju.

L-effikaċja ta' GARDASIL kontra felul ġenitali estern ikkawżat minn HPV 6, 11, 16, 18 kienet ta' 68.1 % (95 % CI: 48.8, 79.3).

L-effikaċja ta' GARDASIL kontra AIN ta' gradi 2/3 marbuta ma' HPV 6, 11, 16, jew 18, fis-sottostudju MSM, kienet ta' 54.2 % (95 % CI: 18.0, 75.3; 18/275 kontra 39/276) u 57.5 % (95 % CI: -1.8, 83.9; 8/275 kontra 19/276 każijiet), rispettivament.

#### Protezzjoni Kontra t-Tagħbija Globali ta' Mard b'HPV fi Rġiel b'Età minn 16 sa 26 Sena

L-impatt ta' Gardasil kontra r-riskju globali ta' leżjonijiet ġenitali esterni kien stmat wara l-ewwel doża f' 2,545 individwu mdaħhla fil-prova tal-effikaċja ta' Fażi III (Protokoll 020). Fost l-irġiel li qatt ma kellhom xi wiehed mill-14-il tip l-aktar komuni ta' HPV, l-għoti ta' Gardasil naqqas l-inċidenza ta' leżjonijiet ġenitali esterni kkawżati mit-tipi ta' HPV li jinsabu jew ma jinsabux fit-tilqima b' 81.5 % (95 % CI: 58.0, 93.0). Fil-popolazzjoni tas-Sett Shiħ ta' Analizi (FAS), il-benefiċċju tat-tilqima f'dik li hija inċidenza totali ta' EGL kien aktar baxx, bi tnaqqis ta' 59.3 % (95 % CI: 40.0, 72.9), minhabba li Gardasil ma jaffettwax l-ordni naturali tal-iżvilupp ta' infezzjonijiet jew mard li jkunu preżenti meta tibda tingħata t-tilqima.

#### Impatt fuq il-Biopsija u l-Proċeduri Definitivi ta' Terapija

L-impatt ta' Gardasil fuq ir-rati ta' biopsiji u kura ta' EGL kienu x'kienu t-tipi li kkawżaw HPV ġie stmat f' 2,545 individwu li ddaħhlu fil-Protokoll 20. Fil-popolazzjoni li qatt ma kellha HPV qabel (qatt ma kellha xi wiehed mill-14-il tip komuni ta' HPV), Gardasil naqqas il-proporzjon ta' rġiel li kellhom biopsija b' 54.2 % (95 % CI: 28.3, 71.4) u dawk li ġew ikkurati b' 47.7 % (95 % CI: 18.4, 67.1) fi tmiem l-istudju. Fil-popolazzjoni FAS, it-tnaqqis li jaqbel ma' dan kien ta' 45.7 % (95 % CI: 29.0, 58.7) u 38.1 % (95 % CI: 19.4, 52.6).

#### *Immunogeniċità*

#### Assaġġi biex Jitkejje l-ir-Rispons Immuni

L-ebda livell ta' anti-korpi minimu marbut mal-protezzjoni ma kien identifikat għall-vaċċini HPV.

L-immunogeniċità ta' Gardasil kienet evalwata f' 20,132 tifla u mara (Gardasil n = 10,723; plaċebo n = 9,409) ta' bejn id-9 u s-26 sena, 5,417-il tifel u raġel (Gardasil n = 3,109; plaċebo n = 2,308) ta' bejn id-9 u s-26 sena u 3,819-il mara ta' bejn l-24 u l-45 sena (Gardasil n = 1,911, plaċebo n = 1,908).

Immunoassaġġi speċifiċi għat-tip, immunoassaġġi kompetittivi bbażati fuq Luminex (cLIA), bi standards speċifiċi għat-tip intużaw biex tiġi evalwata l-immunoġenicità għal kull tip ta' vaċċin. Dan l-assaġġ ikejjel l-anti-korpi kontra epitopu newtralizzanti wieħed għal kull tip individwali ta' HPV.

### Risponsi Immuni għal Gardasil xahar wara doża 3

Fl-istudji kliniċi, fin-nisa ta' bejn is-16 u s-26 sena, 99.8 %, 99.8 %, 99.8 %, u 99.5 % ta' l-individwi li rċievew Gardasil saru seropożittivi għal anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, u anti-HPV 18, rispettivament, sa żmien xahar Wara d-Doża 3. Fl-istudju kliniku f'nisa ta' bejn l-24 u l-45 sena, 98.4 %, 98.1 %, 98.8 %, u 97.4 % tal-individwi li rċievew Gardasil saru seropożittivi għal anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, u anti-HPV 18, rispettivament b'xahar wara d-doża 3. Fl-istudju kliniku fl-irġiel minn 16 sa 26 sena, 98.9 %, 99.2 %, 98.8 %, u 97.4 % ta' individwi li rċievew Gardasil saru seropożittivi kontra HPV 6, HPV 11, HPV 16, u HPV 18, rispettivament fi żmien xahar Wara d-Doża 3. Gardasil wassal għal Titres Medji Ġeometriċi (Geometric Mean Titres - GMTs) għoljin ta' kontra l-HPV xahar Wara d-Doża 3 fil-gruppi ta' etajiet kollha li kienu ttestjati.

Kif mistenni għal nisa ta' bejn l-24 u l-45 sena (Protokoll 019), it-titres antikorpi osservati kienu iktar baxxi minn dawk li dehru f'nisa ta' bejn is-16 u s-26 sena.

Il-livelli ta' l-anti-HPV fl-individwi li ħadu l-plaċebo li kienu eliminaw infezzjoni HPV (seropożittiva u negattiva għal PCR) kienu sostanzjalment inqas minn dawk ikkawżati mill-vaċċin. Aktar minn hekk, il-livelli ta' l-anti-HPV (GMTs) fl-individwi vaċċinati baqgħu fil-livell tal-qtugħ il-linja ta' serostatus jew oġġla matul il-follow-up fuq tul ta' żmien, ta' l-istudji ta' Fażi III (ara taħt, *Persistenza ta' Rispons Immuni ta' Gardasil*).

### Tnaqqis tad-Differenza fl-Effikaċja ta' Gardasil bejn in-Nisa u l-Bniet

Studju kliniku (Protokoll 016) qabbel l-immunoġenicità ta' Gardasil fi bniet li kellhom minn 10 sa 15-il sena ma' dik f'nisa ta' età bejn 16 u 23 sena. Fil-grupp bil-vaċċin, 99.1 sa 100 % saru seropożittivi għas-serotipi kollha tal-vaċċin sa xahar Wara d-Doża 3.

Tabella 6 tqabbel l-anti-HPV 6, 11, 16 u 18 GMTs xahar Wara d-Doża 3 fi bniet ta' bejn 9 u 15-il sena ma' dawk f'nisa ta' età bejn 16 u 26 sena.

*Tabella 6: Tnaqqis tad-differenza fl-immunoġenicità bejn bniet ta' bejn 9 u 15-il sena u nisa ta' bejn 16 u 26 sena (popolazzjoni skont il-protokoll) ibbażat fuq titres kif imkejla minn cLIA*

	<b>Bniet bejn 9 u 15-il sena (Protokoll 016 u 018)</b>		<b>Nisa bejn 16 u 26 sena (Protokoll 013 u 015)</b>	
	<b>n</b>	<b>GMT (95 % CI)</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95 % CI)</b>
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Titre Ġeometriku Medju f mMU/ml (mMU=unitajiet milli-Merck)

Ir-risponsi anti-HPV f'Xahar 7 fost bniet ta' bejn 9 u 15-il sena kienu mhux inferjuri għar-risponsi anti-HPV f'nisa ta' bejn 16 u 26 sena li għalihom l-effikaċja kienet stabbilita fl-istudji ta' Fażi III. L-immunoġenicità kienet marbuta ma' l-età u livelli anti-HPV mkejla f'Xahar 7 kienu oġġla b'mod sinifikattiv f'individwi iżgħar li kellhom taħt it-12-il sena milli f'dak li kellhom iktar minn dik l-età.

Fuq bażi ta' dan it-tnaqqis tad-differenza fl-immunoġenicità, l-effikaċja ta' Gardasil fi bniet ta' bejn 9 u 15-il sena hija inferita.

Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul tal-Protokoll 018, ġew segwiti 369 tifla li kellhom minn 9-15-il sena meta tlaqqmu b'Gardasil fl-istudju bażi. Fil-popolazzjoni PPE, ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' mard b'HPV (kwalunkwe grad ta' CIN marbuta ma' tipi 6/11/16/18 ta' HPV u Felul Ġenitali) sa 10.7 snin (medjan ta' segwitu ta' 10.0 snin).



## Tnaqqis tad-Differenza fl-Effikaċja ta' Gardasil bejn l-Irgiel u s-Subien

Tliet studji kliniċi (Protokolli 016, 018 u 020) intużaw biex iqabblu l-immunogeniċità ta' Gardasil f'subien b'età minn 9 sa 15-il sena ma' dik f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena. Fil-grupp tat-tilqima, 97.4 sa 99.9 % saru seropożittivi għas-serotipi kollha tat-tilqima sa xahar Wara d-Doża 3.

Tabella 7 tqabbel il-GMTs ta' kontra HPV 6, 11, 16, u 18 fl-ewwel xahar ta' Wara d-Doża 3 f'subien b'età minn 9 sa 15-il sena ma' dik f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena.

*Tabella 7: Tnaqqis tad-differenza fl-immunogeniċità bejn subien b'età minn 9 sa 15-il sena u rġiel b'età minn 16 sa 26 sena (popolazzjoni skont il-protokoll) ibbażata fuq titres imkejla b'cLIA*

	Subien bejn 9 u 15-il sena		Irgiel bejn 16 u 26 sena	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Titre ġeometriku medju f<sub>m</sub>MU/ml (mMU=unitajiet milli-Merck)

Risponsi kontra HPV fix-Xahar 7 fost subien b'età minn 9 sa 15-il sena ma kinux inferjuri għal risponsi kontra l-HPV f'irġiel b'età minn 16 sa 26 sena li l-effikaċja fihom kienet stabbilita fi studji ta' Fażi III. L-immunogeniċità kienet marbuta mal-età u l-livelli ta' kontra l-HPV fix-Xahar 7 kienu oghla b'mod sinifikanti fl-individwi ż-żgħar.

Fuq bażi ta' tnaqqis fid-differenza bejn l-immunogeniċità, l-effikaċja ta' Gardasil f'subien minn 9 sa 15-il sena hija inferita.

Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul tal-Protokoll 018, ġew segwiti 326 tifel li kellhom minn 9-15-il sena meta tlaqqmu b'Gardasil fl-istudju bażi. Fil-popolazzjoni PPE, ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' mard b'HPV (Feriti Ġenitali Esterni marbuta ma' tipi 6/11/16/18 ta' HPV) sa 10.6 snin (medjan ta' segwitu ta' 9.9 snin).

## Persistenza ta' Rispons Immuni ta' Gardasil

Sottosett ta' individwi rreġistrati fl-istudji ta' Fażi III ġew segwiti għal perjodu fit-tul għas-sigurtà, immunogeniċità u effikaċja. Apparti cLIA intuża l-Immunoassagg Luminex għal IgG totali (IgG LIA) biex jistma l-persistenza tar-rispons immuni.

Fil-popolazzjonijiet kollha (nisa minn 9 – 45 sena, irġiel minn 9 – 26 sena), l-oghla GMTs cLIA kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16, u kontra HPV 18 kienu osservati f'Xahar 7. Wara, il-GMTs naqsu minn Xahar 24 - 48 imbagħad b'mod ġenerali stabilizzaw. It-tul ta' żmien ta' immunità wara serje ta' 3 doži ġie osservat sa 14-il sena wara t-tilqim.

Subien u bniet imlaqqma b'Gardasil f'età ta' 9-15-il sena fl-istudju bażi tal-Protokoll 018 ġew segwiti fi studju ta' estensjoni. Skont it-tip ta' HPV, 60-96 % u 78-98 % tal-individwi kienu seropożittivi b'cLIA u IgG LIA rispettivament 10 snin wara t-tilqim (ara Tabella 8).

Tabella 8: Dejta ta' immunogenicità fit-tul (popolazzjoni skont il-protokoll) imsejsa fuq il-perċentwal ta' individwi seropożittivi kif imkejjel b'cLIA u IgG LIA (Protokoll 018) fl-10 sena, f'subien u bniet b'età minn 9-15-il sena

	cLIA		IgG LIA	
	n	% ta' individwi seropożittivi	n	% ta' individwi seropożittivi
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Nisa mlaqqma b'Gardasil fl-età ta' 16-23 sena fl-istudju bażi tal-Protokoll 015 ġew segwiti fi studju ta' estensjoni. Erbatax-il sena wara t-tilqim, 91 %, 91 %, 98 % u 52 % kienu seropożittivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16 u kontra HPV 18 f'cLIA, rispettivament, u 98 %, 98 %, 100 % u 94 % kienu seropożittivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16 u kontra HPV 18 f'IgG LIA, rispettivament.

Nisa mlaqqma b'Gardasil fl-età ta' 24-45 sena fl-istudju bażi tal-Protokoll 019 ġew segwiti fi studju ta' estensjoni. Għaxar snin wara t-tilqim, 79 %, 85 %, 94 % u 36 % kienu seropożittivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16 u kontra HPV 18 f'cLIA, rispettivament, u 86 %, 79 %, 100 % u 83 % kienu seropożittivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16 u kontra HPV 18 f'IgG LIA, rispettivament.

Irgiel imlaqqma b'Gardasil fl-età ta' 16-26 sena fl-istudju bażi tal-Protokoll 020 ġew segwiti fi studju ta' estensjoni. Għaxar snin wara t-tilqim, 79 %, 80 %, 95 % u 40 % kienu seropożittivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16 u kontra HPV 18 f'cLIA, rispettivament, u 92 %, 92 %, 100 % u 92 % kienu seropożittivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16 u kontra HPV 18 f'IgG LIA, rispettivament.

F'dawn l-istudji, individwi li kienu seronegattivi kontra HPV 6, kontra HPV 11, kontra HPV 16, u kontra HPV 18 f'cLIA kienu għadhom protetti kontra mard kliniku wara segwitu ta' 14-il sena għal nisa li kellhom minn 16-23 sena, 10 snin għal nisa li kellhom minn 24-45 sena, u 10 snin għal irġiel li kellhom minn 16-26 sena.

#### Evidenza ta' Reazzjoni Anamnestika (Memorja Immuni)

Evidenza ta' reazzjoni anamnestika kienet osservata f'nisa vaċċinati li kienu seropożittivi għat-tip(i) ta' HPV rilevanti qabel it-tilqima. Flimkien ma' dan, sotto-sett ta' nisa vaċċinati li rċiew doża ta' sfida ta' Gardasil 5 snin wara l-bidu tal-tilqima, urew reazzjoni anamnestika mgħagġla u b'saħħitha li qabżet l-anti-HPV GMTs osservati xahar Wara d-Doża 3.

#### Individwi infettati bl-HIV

Sar studju akkademiku li ddokumenta s-sigurtà u l-immunogenicità ta' Gardasil f'126 pazjent infettati bl-HIV li kellhom minn 7 snin sa 12-il sena (li minnhom 96 hađu Gardasil). Serokonverżjoni għall-erba' antiġeni kollha seħhet f'aktar minn sitta u disgħin fil-mija tal-individwi. Il-GMTs kienu xi ftit aktar baxxi minn dawk irrappurtati f'individwi tal-istess età mhux infettati bl-HIV fi studji oħra. Ir-rilevanza klinika ta' rispons aktar baxx mhijjex magħrufa. Il-profil ta' sigurtà kien jixbah lil dak ta' individwi mhux infettati bl-HIV fi studji oħra. Is-CD4 % jew l-RNA tal-HIV fil-plażma ma kinux affettwati mit-tilqim.

#### Risponsi immuni għal Gardasil bl-użu tal-iskeda ta' 2 doži f'individwi minn 9 snin sa 13-il sena

Prova klinika wriet li fost bniet li rċiew 2 doži tat-tilqima tal-HPV, 6 xhur bogħod minn xulxin, rispons tal-antikorpi għall-4 tipi ta' HPV, xahar wara l-aħħar doża ma kinux inferjuri għal dawk fost nisa żgħażaġh li rċiew 3 doži tat-tilqima fi żmien 6 xhur.

Fix-Xahar 7, fil-popolazzjoni Skont il-Protokoll, ir-rispons immuni fi bniet b'età minn 9 snin sa 13-il sena (n=241) li rċievew 2 doži ta' Gardasil (fix-xhur 0 u 6) ma kienx inferjuri u kien numerikament oghla mir-rispons immuni f'nisa b'età minn 16 sa 26 sena (n=246) li rċievew 3 doži ta' Gardasil (fix-xhur 0, 2 u 6).

Wara 36 xahar ta' segwitu, il-GMT fil-bniet (2 doži, n=86) baqgħet mhux inferjuri għall-GMT fin-nisa (3doži, n=86) għall-4 tipi ta' HPV kollha.

Fl-istess studju, fi bniet b'età minn 9 snin sa 13-il sena, ir-rispons immuni wara skeda ta' 2 doži kien aktar baxx b'mod numeriku milli wara skeda ta' 3 doži (n=248 fix-Xahar 7; n=82 fix-Xahar 36). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Analizi post hoc saret wara segwitu ta' 120 xahar fil-bniet (2 doži, n = 35; 3 doži, n = 38) u fin-nisa (3 doži, n = 30). Il-proporzjonijiet tal-GMT (bniet li rċievew 2 doži / nisa li rċievew 3 doži) kienu jvarjaw minn 0.99 sa 2.02 għall-4 tipi kollha tal-HPV. Il-proporzjonijiet tal-GMT (bniet li rċievew 2 doži / bniet li rċievew 3 doži) kienu jvarjaw minn 0.72 sa 1.21 għall-4 tipi kollha tal-HPV. Il-*'lower bound'* ta' CI ta' 95 % tal-proporzjonijiet kollha ta' GMT baqgħu > 0.5 sa matul il-120 xahar (hlief għal HPV 18 fi bniet li rċievew 2 doži / bniet li rċievew 3 doži).

Rati ta' seropozittività fil-bniet u n-nisa kienu > 95 % għal HPV 6, 11, u 16, u r-rati ta' seropozittività għal HPV 18 kienu > 80 % fil-bniet li rċievew 2 doži, > 90 % fil-bniet li rċievew 3 doži, u > 60 % fin-nisa li rċievew 3 doži, f'cLIA.

Prevenzjoni ta' papillomatozi respiratorja rikurrenti li tibda f'età żagħżuġha (JoRRP - juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis) permezz ta' tilqim ta' bniet u nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

JoRRP tiġi kkawżata permezz ta' infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs l-aktar b'HPV tat-tipi 6 u 11, li tgħaddi b'mod vertikali (mill-omm għat-tarbija) waqt it-twelid. Studji ta' osservazzjoni fl-Istati Uniti u l-Awstralja urew li l-introduzzjoni ta' Gardasil mill-2006 wasslet għal tnaqqis fl-inċidenza ta' JoRRP fuq livell ta' popolazzjoni.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

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

Studji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn doži ripetuti u dwar it-tolleranza lokali ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Gardasil ikkawża risponsi speċifiċi ta' l-anti-korpi kontra t-tipi HPV 6, 11, 16, u 18 f'firien tqal, wara injezzjoni waħda jew aktar fil-muskoli. Anti-korpi kontra l-erba' tipi kollha ta' HPV kienu trasferiti lill-frieħ matul it-tqala u possibbilment waqt it-treddiġh. Ma kien hemm l-ebda effetti marbuta mal-kura fuq sinjali ta' l-iżvilupp, imġiba, prestazzjoni riproduttiva, jew il-fertilità tal-frieħ.

Gardasil li ngħata lil firien maskili f'doża shiha tal-bnedmin (proteina totali 120 mcg) ma kellu l-ebda effetti fuq ir-riproduzzjoni li tinkludi l-fertilità, l-għadd tal-isperma, u l-motilità tal-isperma u ma kien hemm l-ebda tibdiliet kbar jew istomorfologiċi fuq it-testikoli u l-ebda effetti fuq il-piż tat-testikoli marbuta mat-tilqima.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride

Histidine  
Polysorbate 80  
Borax  
Ilma għall-injezzjoni.

Għal sustanzi mhux attivi, 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 suspensjoni għall-injezzjoni:

Aħžen fi friġġ (2°C - 8°C).

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

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

Dejta minn studji dwar stabbiltà turi li l-komponenti tal-vaċċin huma stabbli għal 96 siegħa meta jinħażen f'temperaturi minn 8°C sa 40°C. Fi tmiem dan il-perjodu Gardasil għandu jintuża 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 suppost.

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

Aħžen fi friġġ (2°C - 8°C).

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

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

Dejta minn studji dwar stabbiltà turi li l-komponenti tal-vaċċin huma stabbli għal 96 siegħa meta jinħażen f'temperaturi minn 8°C sa 40°C. Fi tmiem dan il-perjodu Gardasil għandu jintuża 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 suppost.

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

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni:

Suspensjoni ta' 0.5 ml f'kunnett (ħġieġ) b'tapp (miksi bil-FluroTec jew Teflon miksi bil-chlorobutyl elastomer) u għatu tal-plastik flip-off (strixxa crimp ta' l-aluminju) f'pakkett ta' 1, 10 jew 20.

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

Suspensjoni ta' 0.5 ml f'siringa mimlija għal-lest (ħġieġ) b'tapp li jwaqqaf il-plaġer (elastomer tal-bromobutyl silikonizzat miksi bi FluroTec jew elastomer tal-chlorobutyl mhux miksi) u għatu tat-tarf (bromobutyl), mingħajr labra jew b'labra waħda jew żewġ labriet - daqs tal-pakkett ta' 1, 10 jew 20.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

### Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni:

- Gardasil jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad qabel ma jithawwad.
- Ħawwad sew qabel l-użu biex tagħmel suspensjoni. Wara li jithawwad sewwa, huwa jkun 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 jidher li biddel il-kulur.
- Iġbed id-doża ta' 0.5 ml tal-vaċċin mill-kunjett ta' doża waħda permezz ta' labra u siringa sterili.
- Injetta immedjatement billi tuża r-rotta ta' ġol-muskolu (IM - *intramuscular*), preferibbilment fiż-żona deltojd tan-naħa ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali tan-naħa ta' fuq tal-koxxa.
- Il-vaċċin għandu jintuża kif inhu fornut. Għandha tintuża d-doża sħiħa 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 suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest:

- Gardasil jista' jidher bħala likwidu ċar bi preċipitat abjad qabel ma jithawwad.
- Ħawwad is-siringa mimlija għal-lest sew qabel l-użu, biex tagħmel suspensjoni. Wara li jithawwad sewwa, huwa jkun 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 jidher li biddel il-kulur.
- Żewġ labriet ta' tulijiet differenti huma pprovduti fil-pakkett, aghżel il-labra addattata sabiex tiżgura għoti ġol-muskolu (IM - *intramuscular*) skont id-daqs u l-piż tal-pazjent tiegħek.
- Waħhal il-labra billi ddawwarha lejn il-lemin sakemm il-labra tehel b'mod sod mas-siringa. Agħti d-doża sħiħa skont il-protokoll standard.
- Injetta immedjatement billi tuża r-rotta ta' ġol-muskolu (IM - *intramuscular*), preferibbilment fiż-żona deltojd tan-naħa ta' fuq tad-driegħ jew fiż-żona anterolaterali tan-naħa ta' fuq tal-koxxa.
- Il-vaċċin għandu jintuża kif inhu fornut. Għandha tintuża d-doża sħiħa 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**

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

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

### Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni:

EU/1/06/357/001  
EU/1/06/357/002  
EU/1/06/357/018

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

EU/1/06/357/003  
EU/1/06/357/004  
EU/1/06/357/005  
EU/1/06/357/006  
EU/1/06/357/007  
EU/1/06/357/008  
EU/1/06/357/019  
EU/1/06/357/020  
EU/1/06/357/021

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2006  
Data tal-aħhar tiġdid: 27 ta' Lulju 2011

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

{XX/SSSS}

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U  
MANIFATTUR 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. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanzi bijoloġiċi attivi

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

Merck Sharp & Dohme LLC  
2778 South East Side Highway  
Elkton, Virginia 22827  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
NL-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-ħruġ tal-lott uffiċjali għandu jsir minn laboratorju tal-istat jew laboratorju ieħor li jintgħazel għal dak il-għan.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat 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).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA  
Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni – kunjett għal doża waħda, pakkett ta' 1, 10, 20**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni  
Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit)

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

Doża waħda (0.5 ml) fiha:  
Proteina HPV Tip 6 L1 20 µg  
Proteina HPV Tip 11 L1 40 µg  
Proteina HPV Tip 16 L1 40 µg  
Proteina HPV Tip 18 L1 20 µg

adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (0.225 mg Al).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, histidine, polysorbate 80, borax, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni.  
Kunjett b'doża waħda, 0.5 ml.  
10 kunjetti b'doża waħda, 0.5 ml kull wieħed.  
20 kunjett b'doża waħda, 0.5 ml kull wieħed.

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

Użu għal ġol-muskoli (IM).  
Hawwad sewwa 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

**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**

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

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

EU/1/06/357/001 – pakkett ta' 1  
EU/1/06/357/002 – pakkett ta' 10  
EU/1/06/357/018 – pakkett ta' 20

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KLIEM TAT-TIKKETTA TAL-FULJETT**

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

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni  
IM

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

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Doża waħda, 0.5 ml.

**6. OHRAJN**

MSD

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA  
Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni – siringa mimlija lesta mingħajr labra, pakkett ta' 1, 10, 20**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit)

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

Doża waħda (0.5 ml) fiha:

Proteina HPV Tip 6 L1 20 µg

Proteina HPV Tip 11 L1 40 µg

Proteina HPV Tip 16 L1 40 µg

Proteina HPV Tip 18 L1 20 µg

adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (0.225 mg Al).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, histidine, polysorbate 80, borax, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

Doża waħda, siringa mimlija lesta ta' 0.5 ml mingħajr labra.

10 dozi singoli, siringi mimlijin lesti ta' 0.5 ml mingħajr labar.

20 doża singola, siringi mimlijin lesti ta' 0.5 ml mingħajr labar.

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

Użu għal ġol-muskoli (IM).

Hawwad sewwa 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

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

Ahżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friża.  
Żomm is-siringa 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**

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

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

EU/1/06/357/003 – pakkett ta' 1  
EU/1/06/357/004 – pakkett ta' 10  
EU/1/06/357/019 – pakkett ta' 20

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA  
Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni – siringa mimlija lesta b'labra waħda, pakkett ta' 1, 10, 20**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit)

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

Doża waħda (0.5 ml) fiha:

Proteina HPV Tip 6 L1 20 µg

Proteina HPV Tip 11 L1 40 µg

Proteina HPV Tip 16 L1 40 µg

Proteina HPV Tip 18 L1 20 µg

adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (0.225 mg Al).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, histidine, polysorbate 80, borax, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

Doża waħda, siringa mimlija lesta ta' 0.5 ml b'labra waħda.

10 doži singoli, siringi mimlijin lesti ta' 0.5 ml b'labra waħda kull waħda.

20 doża singola, siringi mimlijin lesti ta' 0.5 ml b'labra waħda kull waħda.

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

Użu għal ġol-muskoli (IM).

Hawwad sewwa 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

**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 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**

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

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

EU/1/06/357/005 – pakkett ta' 1  
EU/1/06/357/006 – pakkett ta' 10  
EU/1/06/357/020 – pakkett ta' 20

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA  
Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni – siringa mimlija lesta b'2 labriet, pakkett ta' 1, 10, 20**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit)

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

Doża waħda (0.5 ml) fiha:  
Proteina HPV Tip 6 L1 20 µg  
Proteina HPV Tip 11 L1 40 µg  
Proteina HPV Tip 16 L1 40 µg  
Proteina HPV Tip 18 L1 20 µg

adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (0.225 mg Al).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, histidine, polysorbate 80, borax, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.  
Doża waħda, siringa mimlija lesta ta' 0.5 ml b'2 labriet.  
10 doži singoli, siringi mimlijin lesti ta' 0.5 ml b'2 labriet kull waħda.  
20 doża singola, siringi mimlijin lesti ta' 0.5 ml b'2 labriet kull waħda.

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

Użu għal ġol-muskoli (IM).  
Hawwad sewwa 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

**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 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**

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

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

EU/1/06/357/007 – pakkett ta' 1  
EU/1/06/357/008 – pakkett ta' 10  
EU/1/06/357/021 – pakkett ta' 20

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

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

Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni  
IM

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

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Doża waħda, 0.5 ml.

**6. OHRAJN**

MSD

**B. FULJETT TA' TAGHRIF  
(KUNJETT)**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

### Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni

Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit)

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel int jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu mlaqqma peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-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'inhum Gardasil u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu Gardasil
3. Kif għandek tuża Gardasil
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Gardasil
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Gardasil u għalxiex jintuża**

Gardasil hu vaċċin. It-tilqima b'Gardasil hi maħsuba biex tiproteġi kontra l-mard ikkawżat mill-Papillomavirus Uman (HPV) tat-tipi 6, 11, 16 u 18.

Dan il-mard jinkludi feriti pre-kanserużi tal-ġenitali tan-nisa (ċervici, vulva, u vagina); feriti pre-kanserużi tal-anus u felul ġenitali fl-irġiel u n-nisa; kansers ċervikali u anali. HPV tipi 16 u 18 huma responsabbli għal madwar 70 % tal-każijiet ta' kanċer taċ-ċervici, 75-80 % tal-każijiet ta' kanċer anali; 70 % ta' leżjonijiet pre-kanserużi tal-vulva u tal-vagina marbuta ma' HPV; 80 % tal-feriti pre-kanserużi tal-anus marbuta ma' HPV. HPV tipi 6 u 11 huma responsabbli għal madwar 90 % tal-każijiet ta' felul ġenitali.

Gardasil huwa maħsub sabiex jimpedixxi dan il-mard. Il-vaċċin mhuwiex maħsub sabiex jikkura mard relatat mal-HPV. Gardasil ma għandux effett f'individwi li diġà għandhom infezzjoni persistenti jew mard assoċjat ma' kwalunkwe tip ta' HPV fil-vaċċin. Madankollu, f'individwi li huma diġà infettati b'tip wiehed jew aktar ta' HPV tat-tilqima, Gardasil xorta waħda jista' jiproteġi kontra mard assoċjat mat-tipi ta' HPV oħrajn fil-vaċċin.

Gardasil ma jistax jikkawża l-mard li jagħti protezzjoni kontribom.

Gardasil jipproduċi anti-korpi speċifiċi għat-tip u fil-provi kliniċi ntwera li jippreveni mard marbut ma' HPV 6, 11, 16, u 18 f'nisa ta' età ta' bejn 16-45 sena u f'irġiel ta' bejn is-16 u s-26 sena. Il-vaċċin jipproduċi wkoll anti-korpi speċifiċi għat-tipi ta' HPV fit-tfal u fl-adolexxenti ta' bejn 9 u 15-il sena.

Gardasil għandu jintuża skond il-linji gwida uffiċjali.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu Gardasil**

##### **Tirċevix Gardasil jekk:**

- int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom allergija (sensittività eċċessiva) għal xi waħda mis-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi oħra li jinsabu f'Gardasil (imniżżla taht "sustanzi oħra" – ara sezzjoni 6).
- int jew it-tifel/tifla tiegħek żviluppajtu reazzjoni allergika wara li rċevejtu doża ta' Gardasil.



- int jew it-tifel/tifla tiegħek issofru minn mard b'deni qawwi. Madankollu, deni ħafif jew infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (pereżempju riħ) mhumiex fihom infushom raġuni biex tkun it-tilqima tinghata aktar tard.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel it-tilqim jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek

- għandkom mard ta' ħruġ ta' demm (marda li gġiegħelek tiflef aktar demm mis-soltu), pereżempju l-emofilja
- għandkom sistema immuni batuta, pereżempju minhabba difett ġenetiku, infezzjoni bl-HIV jew mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni.

Jista' jseħħ ħass ħażin, xi kultant flimkien ma' waqgħa (l-aktar fl-adoloxxenti) wara kwalunkwe injezzjoni b'labra. Għalhekk, għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qatt tak ħass ħażin b'injezzjoni preċedenti.

Bħal kull vaċċin, Gardasil jista' ma jiproteġix kompletament 100 % lil dawk li jingħataw il-vaċċin.

Gardasil mhux ser jiproteġi kontra kull tip ta' Papillomavirus Uman. Għaldaqstant, għandhom jibqgħu jintużaw prekawzjonijiet xierqa kontra mard trasmess sesswalment.

Gardasil mhux ser jiproteġi kontra mard ieħor li mhux ikkawżat mill-Papillomavirus Uman.

It-tilqima ma tiegħu post screening ċervikali ta' rutina. Inti għandek tkompli ssegwi l-parir tat-tabib tiegħek dwar is-smear ċervikali/testijiet Pap u l-miżuri preventivi u protettivi.

*X'informazzjoni importanti oħra int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tkunu tafu dwar Gardasil*

Saru studji ta' segwitu iktar fit-tul biex jiddeterminaw it-tul ta' żmien ta' protezzjoni. Il-ħtieġa ta' doża booster għadha ma gietx stabbilita.

### **Mediċini oħra jew tilqim ieħor u Gardasil**

Gardasil jista' jingħata ma' vaċċin ta' l-Epatite B jew ma' vaċċin booster ikkombinat li fih difterja (d) u tetnu (T) b'jew pertussi [aċċellulari, komponent] (ap) u/jew poljomajelite [inattivat] (IPV) (vaċċini dTap, dT-IPV, TdaPdTap-IPV) f'sit differenti ta' l-injezzjoni (parti oħra minn ġismek, eż. id-driegħ l-ieħor jew ir-riġel l-ieħor) matul l-istess żjara.

Gardasil jista' ma jkollux l-aħjar effett jekk:

- jintuża ma' mediċini li jrażżnu s-sistema immuni.

Fi provi kliniċi, kontraċettivi orali jew kontraċettivi oħrajn (eż. pilloli) ma naqqas il-protezzjoni miksuba minn Gardasil.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiegħu, jew dan l-aħhar ħadtu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Gardasil jista' jingħata lil nisa li qed iredgħu jew li behsiebhom iredgħu.

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

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **Gardasil fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Gardasil jinghata b'hala injezzjoni mit-tabib tiegħek. Gardasil huwa maħsub għall-adoloxxenti u l-adulti li għandhom minn 9 snin 'l fuq.

#### **Jekk inti għandek minn 9 snin sa u inkluż 13-il sena**

Gardasil jista' jinghata skont skeda ta' 2 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

Jekk it-tieni doża tat-tilqima tinghata qabel 6 xhur wara l-ewwel doża, dejjem għandha tinghata t-tielet doża.

B'mod alternattiv, Gardasil jista' jinghata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

It-tieni doża għandha tinghata mill-inqas xahar wara l-ewwel doża u t-tielet doża għandha tinghata mill-inqas 3 xhur wara t-tieni doża. It-tliet doži għandhom jinghataw fi żmien sena. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

#### **Jekk għandek età ta' 14-il sena jew aktar**

Gardasil għandu jinghata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

It-tieni doża għandha tinghata mill-inqas xahar wara l-ewwel doża u t-tielet doża għandha tinghata mill-inqas 3 xhur wara t-tieni doża. It-tliet doži għandhom jinghataw fi żmien sena. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Huwa rrakkomandat li individwi li rċievew l-ewwel doża ta' Gardasil ikomplu l-kors ta' tilqim b'Gardasil.

Gardasil ser jinghata b'hala injezzjoni minn ġol-ġilda fil-muskolu (preferibbilment il-muskolu tan-naħa ta' fuq tad-driegħ jew fil-koxxa).

Il-vaċċin m'għandux jithallat fl-istess siringa ma' vaċċini u soluzzjonijiet oħrajn.

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

Jekk ma tihux injezzjoni skedata, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta tiegħu d-doża li tkun qbiżt. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tan-ners tiegħek dwar iż-żjarat li jsiru wara għad-doži tal-follow-up. Jekk tinsa jew jekk ma tkunx tista' tmur lura għand it-tabib tiegħek fiż-żmien skedat, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir. Meta Gardasil jinghata b'hala l-ewwel doża tiegħek, il-kors ta' tilqim għandu jitkompla b'Gardasil, u mhux b'vaċċin għall-HPV ieħor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn pazjent wiehed minn kull 10 pazjenti), effetti sekondarji li nstabu fis-sit ta' l-injezzjoni jinkludu: uġiġh, nefha, u ħmura. Kienet osservata wkoll uġiġh ta' ras.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw iktar minn pazjent wiehed minn kull 100 pazjent), effetti sekondarji li nstabu fis-sit ta' l-injezzjoni jinkludu: tbengiġ, ħakk, uġiġh fl-estremitàjiet. Deni u nawsja kienu rrapportati wkoll.

**Rari** (tista' taffettwa inqas minn pazjent wiehed minn kull 1,000 pazjent): horriqija (urtikarja).

**Rari hafna** (tista' taffettwa inqas minn pazjent wiehed minn kull 10,000 pazjent) diffikultà biex tiehu n-nifs (brankospazmu) kienet irrapportata.

Meta Gardasil inġhata ma' vaċċin booster kombinat ta' difterja, tetnu, pertussi [aċellulari, komponent] u poljomajelite [inattivat] matul l-istess żjara, kien hemm aktar uġiġh ta' ras u nefha fis-sit tal-injezzjoni.

*Effetti sekondarji li ġew irrapportati matul l-użu waqt li l-prodott ikun fis-suq jinkludu:*

Ġie rrapportat ħass ħażin xi kultant akkompanjat b'rogħda jew b'ebusija. Ghalkemm episodji ta' ħassħażin m'humieq komuni, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal 15-il minuta wara li huma jirċievu tilqima tal-HPV.

Ġew irrapportati reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu diffikultà fit-tehid tan-nifs, tharhir (spazmi fil-bronki), urtikarja u raxx. Uħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu severi.

Bħal b'vaċċini oħra, l-effetti sekondarji li ġew irrapportati 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); sturdament, rimettar, uġiġh fil-gogi, uġiġh fil-muskoli, gheja mhux tas-soltu jew dgħufija, tkexkix ta' bard, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, ikollok fsada jew titbenġel b'mod aktar faċli mis-soltu, u infezzjoni fil-ġilda fil-post tal-injezzjoni.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. 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 mniżżla 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**

Żomm dan il-vaċċin fejn ma jidhri u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax dan il-vaċċin wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunnett u l-kartuna ta' barra (wara JIS). Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

## **X'fih Gardasil**

Is-sustanzi attivi huma: Proteina mhux infettiva ippurifikata b'mod qawwi għal kull wiehed mit-tipi ta' Papillomavirus Uman (6, 11, 16, u 18).

Doża waħda (0.5 ml) fiha madwar:

Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 6 L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 11 L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 16 L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 18 L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma

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

<sup>2</sup>L1 proteina fis-sura ta' partikuli qishom virus prodotti fiċ-ċelluli tal-ħmira (Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (Speċi 1895)) minn teknoloġija DNA rikombinanti.

<sup>3</sup>adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate adjuvant (0.225 milligramma Al).

Aluminium hydroxyphosphate sulfate amorf u huwa inkluż f' din it-tilqima bħala sustanza awżiljari. Sustanzi awżiljari jiġu inklużi f'ċertu tilqim biex jgħagħglu, ittejbu, u/jew idewmu l-effetti protettivi tal-vaċċin.

Is-sustanzi l-oħra fis-suspensjoni tal-vaċċin huma:

Sodium chloride, histidine, polysorbate 80, borax, u ilma għall-injezzjonijiet.

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

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

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

Gardasil hu disponibbli f'pakketti ta' 1, 10 jew 20 kunjett.

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

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

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371.67364.224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

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

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

---

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahha:**

Il-vaċċin għandu jintuza kif fornut; l-ebda dilwizzjoni jew rikostituzzjoni mhi meħtieġa. Id-doża shiha rakkomandata tal-vaċċin għandha tintuza. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Hawwad sewwa qabel l-użu. Hemm bżonn li thawwad il-prodott sew qabel ma tużah biex iżżomm is-suspensjoni tal-vaċċin.

Prodotti medicinali parenterali għandhom ikunu eżaminati viżwalment għal materjal f'sura ta' partikuli jew tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw. Armi l-prodott jekk ikun hemm xi partikuli jew jekk jidher li bidel il-kulur.

**B. FULJETT TA' TAGHRIF  
(SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST)**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

**Gardasil suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest**  
Vaċċin għall-Papillomavirus Uman [Tipi 6, 11, 16, 18] (Rikombinanti, adsorbit)

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel int jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu mlaqqma peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek.**

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

### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Gardasil u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu Gardasil
3. Kif għandek tuza Gardasil
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Gardasil
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhum Gardasil u għalxiex jintuza

Gardasil hu vaċċin. It-tilqima b'Gardasil hi maħsuba biex tiproteġi kontra l-mard ikkawżat mill-Papillomavirus Uman (HPV) tat-tipi 6, 11, 16 u 18.

Dan il-mard jinkludi feriti pre-kanserużi tal-ġenitali tan-nisa (ċervici, vulva, u vagina); feriti pre-kanserużi tal-anus u felul ġenitali fl-irġiel u n-nisa; kansers ċervikali u anali. HPV tipi 16 u 18 huma responsabbli għal madwar 70 % tal-każijiet ta' kanċer taċ-ċervici, 75-80 % tal-każijiet ta' kanċer anali; 70 % ta' leżjonijiet pre-kanserużi tal-vulva u tal-vagina marbuta ma' HPV; 80 % tal-feriti pre-kanserużi tal-anus marbuta ma' HPV. HPV tipi 6 u 11 huma responsabbli għal madwar 90 % tal-każijiet ta' felul ġenitali.

Gardasil huwa maħsub sabiex jimpedixxi dan il-mard. Il-vaċċin mhuwiex maħsub sabiex jikkura mard relatat mal-HPV. Gardasil ma għandux effett f'individwi li diġà għandhom infezzjoni persistenti jew mard assoċjat ma' kwalunkwe tip ta' HPV fil-vaċċin. Madankollu, f'individwi li huma diġà infettati b'tip wiehed jew aktar ta' HPV tat-tilqima, Gardasil xorta waħda jista' jiproteġi kontra mard assoċjat mat-tipi ta' HPV oħrajn fil-vaċċin.

Gardasil ma jistax jikkawża l-mard li jagħti protezzjoni kontribom.

Gardasil jipproduċi anti-korpi speċifiċi għat-tip u fil-provi kliniċi ntwera li jippreveni mard marbut ma' HPV 6, 11, 16, u 18 f'nisa ta' età ta' bejn 16-45 sena u f'irġiel ta' bejn is-16 u s-26 sena. Il-vaċċin jipproduċi wkoll anti-korpi speċifiċi għat-tipi ta' HPV fit-tfal u fl-adolesxenti ta' bejn 9 u 15-il sena.

Gardasil għandu jintuza skond il-linji gwida uffiċjali.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu Gardasil

#### Tirċievix Gardasil jekk:

- int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom allergija (sensittività eċċessiva) għal xi waħda mis-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi oħra li jinsabu f'Gardasil (imniżżla taht "sustanzi oħra" – ara sezzjoni 6).
- int jew it-tifel/tifla tiegħek żviluppajtu reazzjoni allergika wara li rċevejtu doża ta' Gardasil.



- int jew it-tifel/tifla tiegħek issofru minn mard b'deni qawwi. Madankollu, deni ħafif jew infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (pereżempju riħ) mhumiex fihom infushom raġuni biex tkun it-tilqima tinghata aktar tard.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel it-tilqim jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek

- għandkom mard ta' ħruġ ta' demm (marda li gġiegħelek tiflef aktar demm mis-soltu), pereżempju l-emofilja
- għandkom sistema immuni batuta, pereżempju minhabba difett ġenetiku, infezzjoni bl-HIV jew mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni.

Jista' jseħħ ħass ħażin, xi kultant flimkien ma' waqgħa (l-aktar fl-adoloxxenti) wara kwalunkwe injezzjoni b'labra. Għalhekk, għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qatt tak ħass ħażin b'injezzjoni preċedenti.

Bħal kull vaċċin, Gardasil jista' ma jiproteġix kompletament 100 % lil dawk li jingħataw il-vaċċin.

Gardasil mhux ser jiproteġi kontra kull tip ta' Papillomavirus Uman. Għaldaqstant, għandhom jibqgħu jintużaw prekawzjonijiet xierqa kontra mard trasmess sesswalment.

Gardasil mhux ser jiproteġi kontra mard ieħor li mhux ikkawżat mill-Papillomavirus Uman.

It-tilqima ma tiegħu post screening ċervikali ta' rutina. Inti għandek tkompli ssegwi l-parir tat-tabib tiegħek dwar is-smear ċervikali/testijiet Pap u l-miżuri preventivi u protettivi.

*X'informazzjoni importanti oħra int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tkunu tafu dwar Gardasil*

Saru studji ta' segwitu iktar fit-tul biex jiddeterminaw it-tul ta' żmien tal-protezzjoni. Il-ħtieġa ta' doża booster għadha ma gietx stabbilita.

### **Mediċini oħra jew tilqim ieħor u Gardasil**

Gardasil jista' jingħata ma' vaċċin ta' l-Epatite B jew ma' vaċċin booster ikkombinat li fih difterja (d) u tetnu (T) b'jew pertussi [aċċellulari, komponent] (ap) u/jew poljomajelite [inattivat] (IPV) (vaċċini dTap, dT-IPV, TdaPdTap-IPV) f'sit differenti ta' l-injezzjoni (parti oħra minn ġismek, eż. id-driegħ l-ieħor jew ir-riġel l-ieħor) matul l-istess żjara.

Gardasil jista' ma jkollux l-aħjar effett jekk:

- jintuża ma' mediċini li jrażżnu s-sistema immuni.

Fi provi kliniċi, kontraċettivi orali jew kontraċettivi oħrajn (eż. pilloli) ma naqqas il-protezzjoni miksuba minn Gardasil.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiegħu, jew dan l-aħhar ħadtu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Gardasil jista' jingħata lil nisa li qed ireddgħu jew li beħsiebhom ireddgħu.

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

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **Gardasil fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif jingħata Gardasil**

Gardasil jingħata bħala injezzjoni mit-tabib tiegħek. Gardasil huwa maħsub għall-adoloxxenti u l-adulti li għandhom minn 9 snin'1 fuq.

#### **Jekk inti għandek minn 9 snin sa u inkluż 13-il sena**

Gardasil jista' jingħata skont skeda ta' 2 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

Jekk it-tieni doża tat-tilqima tingħata qabel 6 xhur wara l-ewwel doża, dejjem għandha tingħata t-tielet doża.

B'mod alternattiv, Gardasil jista' jingħata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

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. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

#### **Jekk għandek età ta' 14-il sena jew aktar**

Gardasil għandu jingħata skont skeda ta' 3 doži:

- L-ewwel injezzjoni: fid-data magħżula
- It-tieni injezzjoni: xahrejn wara l-ewwel injezzjoni
- It-tielet injezzjoni: 6 xhur wara l-ewwel injezzjoni

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. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Huwa rrakkomandat li individwi li rċievew l-ewwel doża ta' Gardasil ikomplu l-kors ta' tilqim b'Gardasil.

Gardasil ser jingħata bħala injezzjoni minn ġol-ġilda fil-muskolu (preferibbilment il-muskolu tan-naħa ta' fuq tad-driegħ jew fil-koxxa).

Il-vaċċin m'għandux jithallat fl-istess siringa ma' vaċċini u soluzzjonijiet oħrajn.

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

Jekk ma tihux injezzjoni skedata, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta tiegħu d-doża li tkun qbiżt. Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib jew tan-ners tiegħek dwar iż-żjarat li jsiru wara għad-doži tal-follow-up. Jekk tinsa jew jekk ma tkunx tista' tmur lura għand it-tabib tiegħek fiż-żmien skedat, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir. Meta Gardasil jingħata bħala l-ewwel doża tiegħek, il-kors ta' tilqim għandu jitkompla b'Gardasil, u mhux b'vaċċin għall-HPV ieħor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn pazjent wiehed minn kull 10 pazjenti), effetti sekondarji li nstabu fis-sit ta' l-injezzjoni jinkludu: uġiġh, nefha, u ħmura. Kienet osservata wkoll uġiġh ta' ras.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw iktar minn pazjent wiehed minn kull 100 pazjent), effetti sekondarji li nstabu fis-sit ta' l-injezzjoni jinkludu: tbengiġ, ħakk, uġiġh fl-estremitàjiet. Deni u nawsja kienu rrapportati wkoll.

**Rari** (tista' taffettwa inqas minn pazjent wiehed minn kull 1,000 pazjent): horriqija (urtikarja).

**Rari hafna** (tista' taffettwa inqas minn pazjent wiehed minn kull 10,000 pazjent) diffikultà biex tiehu n-nifs (brankospazmu) kienet irrapportata.

Meta Gardasil inġhata ma' vaċċin booster kombinat ta' difterja, tetnu, pertussi [aċellulari, komponent] u poljomajelite [inattivat] matul l-istess żjara, kien hemm aktar uġiġh ta' ras u nefha fis-sit tal-injezzjoni.

*Effetti sekondarji li ġew irrapportati matul l-użu waqt li l-prodott ikun fis-suq jinkludu:*

Ġie rrapportat ħass ħażin xi kultant akkompanjat b'rogħda jew b'ebusija. Ghalkemm episodji ta' ħassħażin m'humieq komuni, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal 15-il minuta wara li huma jirċievu tilqima tal-HPV.

Ġew irrapportati reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu diffikultà fit-tehid tan-nifs, tharhir (spazmi fil-bronki), urtikarja u raxx. Uħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu severi.

Bħal b'vaċċini oħra, l-effetti sekondarji li ġew irrapportati 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); sturdament, rimettar, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fil-muskoli, gheja mhux tas-soltu jew dgħufija, tkexkix ta' bard, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, ikollok fsada jew titbenġel b'mod aktar faċli mis-soltu, u infezzjoni fil-ġilda fil-post tal-injezzjoni.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. 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 mniżzla 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**

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 it-tikketta tas-siringa u l-kartuna ta' barra (wara JIS). Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Gardasil

Is-sustanzi attivi huma: Proteina mhux infettiva ippurifikata b'mod qawwi għal kull wiehed mit-tipi ta' Papillomavirus Uman (6, 11, 16, u 18).

Doża waħda (0.5 ml) fiha madwar:

Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 6 L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 11 L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 16 L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramma
Papillomavirus Uman <sup>1</sup> Proteina tip 18 L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramma

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

<sup>2</sup>L1 proteina fis-sura ta' partikuli qishom virus prodotti fiċ-ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Speċi 1895)) minn teknoloġija DNA rikombinanti.

<sup>3</sup>adsorbit fuq amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate adjuvant (0.225 milligramma Al).

Aluminium hydroxyphosphate sulfate amorf u huwa inkluż f'din it-tilqima bħala sustanza awżiljari. Sustanzi awżiljari jiġu inklużi f'ċertu tilqim biex jgħaġġlu, ittejbu, u/jew idewmu l-effetti protettivi tal-vaċċin.

Is-sustanzi l-oħra fis-suspensjoni tal-vaċċin huma:

Sodium chloride, histidine, polysorbate 80, borax, u ilma għall-injezzjonijiet.

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

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

Qabel ma jithawwad, Gardasil jista' jidher bħala likwidu ċar bi precipitat abjad. Wara li jithawwad sewwa, isir likwidu abjad u mċajpar.

Gardasil hu disponibbli f'pakketti ta' 1, 10 jew 20 siringa 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

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

Informazzjoni dettaljata 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 jiġi f' siringa mimlija għal-lest biex tintuża għal injezzjoni ġol-muskoli (IM), preferibbilment fiż-żona tad-deltoid tan-naħa ta' fuq tad-driegħ.
- Jekk fil-pakkett ikun hemm 2 labriet ta' tulijiet differenti, aghżel il-labra adattata sabiex tiżgura amministrazzjoni IM skond id-daqs u l-piż tal-pazjent tiegħek.
- Il-prodotti ta' medicini parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal frak u tidnis tal-kulur qabel ma jingħataw. Armi l-prodott jekk ikun hemm preżenti frak jew jidher imdennes. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Ħawwad sew qabel l-użu. Waħhal il-labra billi ddawwar f' direzzjoni favur l-arlogg sakemm il-labra tehel sewwa mas-siringa. Agħti d-doża kollha skond il-protokoll standard.