

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil 9 suspenzija za injekciju.

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

humani papilomavirus ¹ tip 6 L1 protein ^{2,3}	30 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3}	60 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 31 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 33 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 45 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 52 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 58 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV.

²L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

³adsorbiran na adjuvans amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,5 miligrama Al).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Bistra tekućina s bijelim talogom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gardasil 9 je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba od 9. godine starosti protiv sljedećih bolesti uzrokovanih HPV-om:

- premalignih lezija i raka koji zahvaćaju cerviks, vulvu, vaginu i anus, uzrokovanih tipovima HPV-a u cjepivu.
- genitalnih bradavica (*Condyloma acuminata*) uzrokovanih određenim tipovima HPV-a.

Za važne informacije o podacima na kojima se temelje ove indikacije, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Gardasil 9 mora se primjenjivati sukladno službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pojedinci u dobi od 9 do uključujući i 14 godina u vrijeme prve injekcije

Gardasil 9 se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze (0, 6-12 mjeseci) (vidjeti dio 5.1). Drugu dozu treba primijeniti između 5 i 13 mjeseci nakon prve doze. Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 5 mjeseci od primjene prve doze, uvijek se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Gardasil 9 se može primijeniti prema rasporedu za 3 doze (0, 2, 6 mjeseci). Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primijeniti unutar razdoblja od godine dana.

Pojedinci u dobi od 15 godina i stariji u vrijeme prve injekcije

Gardasil 9 treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze (0, 2, 6 mjeseci).

Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primijeniti unutar razdoblja od godine dana.

Gardasil 9 treba primijeniti sukladno službenim preporukama.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Gardasil 9 završe cijepljenje sa cjepivom Gardasil 9 (vidjeti dio 4.4).

Nije ustanovljeno je li potrebna doza za docjepljivanje.

Za Gardasil 9 nisu provedena ispitivanja koja koriste miješani režim primjene cjepiva (međusobno zamjenjivih) protiv HPV-a.

Ispitanici koji su prethodno bili cijepljeni prema 3-doznom režimu kvadrivalentnog cjepiva protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a (Gardasil), u daljnjem tekstu qHPV cjepivom, mogu primiti 3 doze cjepiva Gardasil 9 (vidjeti dio 5.1). Kvadrivalentno cjepivo u nekim je zemljama također bilo poznato pod nazivom Silgard.

Pedijatrijska populacija (djeca <9 godina)

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Gardasil 9 u djece mlađe od 9 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Cjepivo treba primijeniti intramuskularnom injekcijom. Poželjno mjesto je deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.

Gardasil 9 se ne smije injicirati intravaskularno, supkutano ili intradermalno. Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima i otopinama.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Osobe s preosjetljivošću nakon prethodne primjene cjepiva Gardasil 9 ili cjepiva Gardasil/Silgard ne smiju primiti Gardasil 9.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prilikom odlučivanja o cijepljenju pojedinaca potrebno je uzeti u obzir rizik od prethodnog kontakta s HPV-om i moguću korist od cijepljenja.

Kao i sa svim cjepivima koja se injiciraju uvijek je potrebno imati na raspolaganju odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju rijetkih anafilaktičkih reakcija nakon primjene cjepiva.

Sinkopa (nesvjestica), ponekad popraćena s padom, može uslijediti nakon ili čak i prije svakog cijepljenja, osobito u adolescenata, kao psihogeni odgovor na ubod injekcijskom iglom. Može biti popraćena s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko-klonički pokreti udova tijekom oporavka. Stoga je cijepljenu osobu potrebno pažljivo nadgledati otprilike 15 minuta nakon primjene cjepiva. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od teške, akutne febrilne bolesti. Međutim, prisutnost manje infekcije, kao što je blaga infekcija gornjeg dijela dišnog sustava ili subfebrilna tjelesna temperatura, nisu kontraindikacije za imunizaciju.

Kao i sa bilo kojim cjepivom, cijepljenje cjepivom Gardasil 9 ne mora pružiti zaštitu svima koji su primili cjepivo.

Cjepivo će zaštititi samo od onih bolesti koje su uzrokovane tipovima HPV-a protiv kojih je cjepivo usmjereno (vidjeti dio 5.1). Stoga treba nastaviti primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Cjepivo je samo za profilaktičku primjenu i ne djeluje na aktivne HPV infekcije ili klinički razvijenu bolest. Nije utvrđeno da cjepivo ima terapijski učinak. Stoga ovo cjepivo nije indicirano za liječenje raka cerviksa, vulve, vagine ili anusa, displastičkih lezija visokog stupnja na cerviksu, vulvi, vagini i anusu ili genitalnih bradavica. Također nije namijenjeno sprječavanju progresije drugih, već postojećih lezija povezanih s HPV-om.

Gardasil 9 neće spriječiti lezije uzrokovane tipom HPV-a koji je sadržan u cjepivu u osoba koje su u vrijeme cijepljenja zaražene tim tipom HPV-a.

Cijepljenje nije zamjena za rutinski pregled cerviksa. Budući da nijedno cjepivo nije 100 % učinkovito i da Gardasil 9 neće pružiti zaštitu od svih tipova HPV-a ili infekcija HPV-om koje su prisutne u vrijeme cijepljenja, rutinski pregled cerviksa i dalje je od ključne važnosti i treba ga provoditi u skladu s lokalnim preporukama.

Nema podataka o primjeni cjepiva Gardasil 9 u osoba s narušenim imunološkim odgovorom. Sigurnost i imunogenost qHPV cjepiva ocijenjena je u osoba u dobi od 7 do 12 godina u kojih je potvrđena infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidjeti dio 5.1).

Osobe s narušenim imunološkim odgovorom zbog primjene jake imunosupresivne terapije, genetskog oštećenja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili drugih uzroka možda neće odgovoriti na cjepivo.

Cjepivo se mora davati s oprezom osobama s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi jer intramuskularna primjena cjepiva u ovih osoba može dovesti do krvarenja.

Trenutno su u tijeku ispitivanja s dugotrajnim praćenjem kako bi se odredilo trajanje zaštite (vidjeti dio 5.1).

Nema podataka o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi govorili u prilog zamjenjivosti cjepiva Gardasil 9 bivalentnim ili kvadrivalentnim cjepivima protiv HPV-a.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu ispitane sigurnost i imunogenost u osoba koje su primile imunoglobulin ili pripravke dobivene iz krvi u razdoblju od 3 mjeseca prije cijepljenja.

Primjena s ostalim cjepivima

Gardasil 9 može se istodobno primijeniti kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom koje sadrži difteriju (d) i tetanus (T) zajedno s pertusisom [acelularni, komponentni] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivirani] (IPV) (dTap, dT-IPV i dTap-IPV cjepiva), pri čemu odgovor protutijela ni na jednu komponentu jednog ili drugog cjepiva neće biti značajno promijenjen. Nalaz se temelji na rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem se kombinirano cjepivo dTap-IPV primijenilo istodobno s prvom dozom cjepiva Gardasil 9 (vidjeti dio 4.8).

Primjena s hormonskim kontraceptivima

U kliničkim ispitivanjima, 60,2 % žena u dobi od 16 do 26 godina koje su primile Gardasil 9 uzimalo je hormonske kontraceptive tijekom razdoblja cijepljenja u kliničkim ispitivanjima. Čini se da primjena hormonskih kontraceptiva nije utjecala na specifični imunološki odgovor na tipove virusa u cjepivu Gardasil 9.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o trudnicama nakon stavljanja cjepiva u promet ne ukazuju na malformativne niti fetoneonatalne toksične učinke kada se Gardasil 9 primjenjuje tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

U šestogodišnjem registru trudnoća za Gardasil 9 prospektivno je praćeno 180 žena među kojima je bilo 69 trudnoća s poznatim ishodom. Učestalosti pobačaja i velikih (major) kongenitalnih mana iznosile su 4,3 % za trudnoće (3/69), odnosno 4,5 % za živorođenu dojenčad (3/67). Ove učestalosti bile su sukladne procijenjenim učestalostima u općoj populaciji. Ovi podaci podupiru slične nalaze iz petogodišnjeg registra trudnoća za qHPV cjepivo u koji je bilo uključeno 1640 trudnoća s poznatim ishodom.

Međutim, smatra se da ti podaci nisu dovoljni kako bi se preporučila primjena cjepiva Gardasil 9 tijekom trudnoće. Cijepljenje treba odgoditi nakon završetka trudnoće (vidjeti dio 5.1).

Dojenje

Gardasil 9 može se primijeniti tijekom dojenja.

Ukupno 92 žene dojile su u razdoblju cijepljenja tijekom kliničkih ispitivanja cjepiva Gardasil 9 u žena u dobi od 16 do 26 godina. U ispitivanjima, imunogenost cjepiva bila je usporediva između dojilja i žena koje nisu dojile. Osim toga, profil nuspojava u dojilja bio je usporediv s onim u žena u cjelokupnoj populaciji u ispitivanjima sigurnosti. Nije bilo ozbiljnih nuspojava povezanih s cjepivom prijavljenih u dojenčadi dojene u razdoblju cijepljenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku cjepiva Gardasil 9 na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gardasil 9 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 "Nuspojave" mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U 7 kliničkih ispitivanja, osobe su primile Gardasil 9 na dan uključanja u ispitivanje i približno 2 i 6 mjeseci nakon toga. Sigurnost je procijenjena pomoću kartice za izvještavanje o cijepljenju kroz 14 dana nakon svake injekcije cjepiva Gardasil 9. Ukupno je 15 776 osoba (10 495 ispitanika u dobi od 16 do 26 godina i 5281 adolescent u dobi od 9 do 15 godina u trenutku uključanja) primilo Gardasil 9. Nekoliko osoba (0,1 %) prekinulo je ispitivanje zbog nuspojava.

U jednom od tih kliničkih ispitivanja, u koje su bila uključena 1053 zdrava adolescenta u dobi od 11 do 15 godina, prijavljeno je više reakcija na mjestu primjene (oticanje, eritem), glavobolja i pireksija nakon primjene prve doze cjepiva Gardasil 9 istodobno s docjepljivanjem kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, pertusisa [nestanično, komponentno] i poliomijelitisa [inaktivirano]. Opažene razlike iznosile su < 10 % i u većine su ispitanika prijavljene nuspojave bile blagog do umjerenog intenziteta (vidjeti dio 4.5).

U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 640 osoba u dobi od 27 do 45 godina i 570 osoba u dobi od 16 do 26 godina koje su primile Gardasil 9, sigurnosni profil cjepiva Gardasil 9 bio je usporediv između dvije dobne skupine.

Najčešće nuspojave opažene s cjepivom Gardasil 9 bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (u 84,8 % cijepljenih osoba unutar 5 dana nakon bilo kojeg posjeta zbog cijepljenja) i glavobolja (13,2 % cijepljenih osoba unutar 15 dana nakon bilo kojeg posjeta zbog cijepljenja). Ove su nuspojave obično bile blagog do umjerenog intenziteta.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su kategorizirane prema učestalosti na sljedeći način:

- vrlo česte ($\geq 1/10$)
- česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetke ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
- nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klinička ispitivanja

U Tablici 1 navedene su nuspojave za koje se smatralo da postoji barem mogućnost da su povezane s cijepljenjem i koje su opažene u primatelja cjepiva Gardasil 9 uz učestalost od najmanje 1,0 % u 7 kliničkih ispitivanja (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 i 009, N=15 776 osoba) (vidjeti dio 5.1 za opis kliničkih ispitivanja).

Iskustvo nakon stavljanja cjepiva u promet

U Tablicu 1 uključeni su i štetni događaji prijavljeni spontano nakon stavljanja cjepiva Gardasil 9 u promet diljem svijeta. Njihova učestalost procijenjena je na temelju relevantnih kliničkih ispitivanja.

Tablica 1: Nuspojave nakon primjene cjepiva Gardasil 9 iz kliničkih ispitivanja i štetni događaji iz podataka prikupljenih nakon stavljanja u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	preosjetljivost*
	nepoznato	anafilaktičke reakcije*
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	sinkopa, ponekad praćena toničko-kloničkim kretnjama*
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	manje često	povraćanje*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgijs*, mijalgija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	na mjestu injiciranja: bol, oticanje, eritem
	često	pireksija, umor, na mjestu injiciranja: pruritus, hematoma
	manje često	astenija*, zimica*, malaksalost*, čvorić na mjestu injiciranja*

*Štetni događaji prijavljeni nakon stavljanja u promet cjepiva Gardasil 9. Učestalost je procijenjena na temelju relevantnih kliničkih ispitivanja. Za događaje koji nisu opaženi u kliničkim ispitivanjima učestalost je naznačena kao "nepoznata".

qHPV cjepivo

Tablica 2 uključuje nuspojave koje su prijavljene spontano tijekom primjene cjepiva qHPV nakon odobrenja za stavljanje u promet. Iskustvo u pogledu sigurnosti primjene nakon stavljanja u promet cjepiva qHPV relevantno je i za Gardasil 9 jer oba cjepiva sadrže L1 proteine ista 4 tipa HPV-a.

Budući da su prijave tih događaja bile dobrovoljne i zaprimljene iz populacije nepoznate veličine, nije moguće pouzdano ocijeniti njihovu učestalost ili ustanoviti, za sve događaje, uzročno-posljedični odnos s izloženosti cjepivu.

Tablica 2: Nuspojave prijavljene nakon stavljanja u promet cjepiva qHPV

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	nepoznato	celulitis na mjestu primjene injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	idiopatska trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktoidne reakcije, bronhospazam
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato	akutni diseminirani encefalomijelitis, Guillain-Barréov sindrom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv papilomavirusa, ATK oznaka: J07BM03

Mehanizam djelovanja

Gardasil 9 je adjuvantno neinfektivno 9-valentno rekombinantno cjepivo. Pripremljeno je od visokopročišćenih čestica nalik virusu glavnog L1 proteina kapside četiri tipa HPV-a (6, 11, 16 i 18) kakva sadrže cjepiva qHPV i 5 dodatnih tipova HPV-a (31, 33, 45, 52 i 58). U njemu se koristi isti adjuvans od amorfnog aluminijevog hidroksifosfat sulfata kao i u cjepivu qHPV. Čestice nalik virusu ne mogu inficirati stanice niti se reproducirati ili izazvati bolest. Smatra se da je djelotvornost L1 čestica nalik virusu sadržanih u cjepivu posredovana razvojem humoralnog imunološkog odgovora. Genotipovi HPV-a koji se nalaze u cjepivu (tj. 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) u nastavku se nazivaju tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu.

Na temelju epidemioloških ispitivanja očekuje se da će Gardasil 9 štititi protiv tipova HPV-a koji uzrokuju približno 90 % raka cerviksa, više od 95 % adenokarcinoma *in situ* (AIS); 75-85 % cervikalnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja (CIN 2/3); 85-90 % raka vulve povezanih s HPV-om; 90-95 % vulvarnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja povezanih s HPV-om (VIN 2/3), 80-85 % raka vagine povezanih s HPV-om, 75-85 % vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja povezanih s HPV-om (VaIN 2/3), 90-95 % raka anusa povezanih s HPV-om, 85-90 % analnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja povezanih s HPV-om (AIN 2/3) i 90 % genitalnih bradavica.

Indikacija za Gardasil 9 temelji se na:

- dokazanoj djelotvornosti cjepiva qHPV u sprječavanju perzistentne infekcije i bolesti povezane s tipovima 6, 11, 16 i 18 HPV-a u žena u dobi od 16 do 45 godina i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina.
- dokazanoj neinferiornosti imunogenosti između cjepiva Gardasil 9 i cjepiva qHPV protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a u djevojčica u dobi od 9 do 15 godina, žena i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina; posljedično se može zaključiti da je djelotvornost cjepiva Gardasil 9 protiv perzistentne infekcije i bolesti povezane s tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a usporediva s onom cjepiva qHPV.
- dokazanoj djelotvornosti protiv perzistentne infekcije i bolesti povezane s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u djevojaka i žena u dobi od 16 do 26 godina; i
- dokazanoj neinferiornosti imunogenosti protiv tipova HPV-a u cjepivu Gardasil 9 u dječaka i djevojčica u dobi od 9 do 15 godina, muškaraca u dobi od 16 do 26 godina i žena u dobi od 27 do 45 godina, u usporedbi s djevojkama i ženama u dobi od 16 do 26 godina.

Klinička ispitivanja cjepiva Gardasil 9

Djelotvornost i/ili imunogenost cjepiva Gardasil 9 bile su ocijenjene u deset kliničkih ispitivanja. Klinička ispitivanja koja su ocjenjivala djelotvornost cjepiva Gardasil 9 u odnosu na placebo nisu bila prihvatljiva jer se cijepljenje protiv HPV-a preporučuje i provodi u mnogim zemljama zbog zaštite od infekcije HPV-om i bolesti uzrokovane tim virusom.

Stoga se u pivotalnom kliničkom ispitivanju (Protokol 001) ocjenjivala djelotvornost cjepiva Gardasil 9 koristeći cjepivo qHPV kao komparator.

Djelotvornost protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a primarno se ocijenila pomoću strategije ekstenzije (engl. *bridging strategy*) koja je pokazala da je imunogenost (mjerena geometrijskim srednjim titrom [engl. *Geometric Mean Titres*, GMT]) cjepiva Gardasil 9 usporediva s imunogenošću cjepiva qHPV (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 i GDS07C/Protokol 020).

U pivotalnom ispitivanju Protokol 001, djelotvornost cjepiva Gardasil 9 protiv tipova 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a ocijenjena je u usporedbi s cjepivom qHPV u žena u dobi od 16 do 26 godina (N=14 204: 7099 primilo je Gardasil 9; 7105 primilo je cjepivo qHPV).

U Protokolu 002 ocijenjena je imunogenost cjepiva Gardasil 9 u djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 15 godina i žena u dobi od 16 do 26 godina (N=3066: 1932 djevojčica, 666 dječaka i 468 žena primilo je Gardasil 9).

U Protokolu 003 ocijenjena je imunogenost cjepiva Gardasil 9 u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina i žena u dobi od 16 do 26 godina (N=2515: 1103 heteroseksualna muškarca [HM], 313 muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima [MSM] i 1099 žena primilo je Gardasil 9).

U Protokolu 004 ocijenjena je imunogenost cjepiva Gardasil 9 u žena u dobi od 16 do 45 godina (N=1210: 640 žena u dobi od 27 do 45 godina i 570 žena u dobi od 16 do 26 godina).

U Protokolima 005 i 007 ocijenio se Gardasil 9 primijenjen istovremeno s cjepivima koja se rutinski preporučuju za djevojčice i dječake u dobi od 11 do 15 godina (N=2295).

U Protokolu 006 ocijenjena je primjena cjepiva Gardasil 9 u djevojčica i žena u dobi od 12 do 26 godina koje su prethodno bile cijepljene cjepivom qHPV (N=921; 615 je primilo Gardasil 9, a 306 je primilo placebo).

GDS01C/Protokol 009 ocijenio je imunogenost cjepiva Gardasil 9 u djevojčica u dobi od 9 do 15 godina (N=600; 300 je primilo Gardasil 9, a 300 je primilo cjepivo qHPV).

GDS07C/Protokol 020 ocijenio je imunogenost cjepiva Gardasil 9 u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina (N=500; 249 je primilo Gardasil 9, a 251 je primilo cjepivo qHPV).

U Protokolu 010 ocijenjena je imunogenost 2 doze cjepiva Gardasil 9 u djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 14 godina i 3 doze cjepiva Gardasil 9 u djevojčica u dobi od 9 do 14 godina te žena u dobi od 16 do 26 godina (N = 1518; 753 djevojčica, 451 dječak i 314 žena).

Ispitivanja koja podupiru djelotvornost cjepiva Gardasil 9 protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a

Djelotvornost cjepiva qHPV protiv tipova 6, 11, 16, 18

Klinička ispitivanja u PPE (engl. *Per Protocol Efficacy*) populaciji dokazala su djelotvornost i dugotrajnu učinkovitost cjepiva qHPV protiv bolesti povezanih s tipovima 6, 11, 16 i 18 postavljenih kao mjere ishoda. PPE populacija sastojala se od osoba koje su primile sve 3 doze qHPV cjepiva u temeljnom ispitivanju unutar 1 godine od uključivanja bez velikih odstupanja od plana ispitivanja, koje su prije 1. doze imale seronegativan nalaz za relevantne HPV tipove (tipovi 6, 11, 16 i 18), koje su, ukoliko su u vrijeme uključivanja u temeljno ispitivanje bile u dobi od 16 godina i starije, imale negativan PCR nalaz za relevantne HPV tipove u razdoblju prije 1. doze do mjesec dana nakon 3. doze (7. mjesec).

Na temelju praćenja u trajanju od 4 godine (medijan trajanja praćenja 3,6 godina) u žena u dobi od 16 do 26 godina (N=20 541), djelotvornost protiv CIN-a 2/3, AIS-a ili raka cerviksa povezanih s HPV tipovima 16 i 18 iznosila je 98,2 % (95 % CI: 93,5; 99,8); djelotvornost protiv bolesti povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2) za CIN ili AIS, 100 % (95 % CI: 67,2; 100) za VIN2/3, 100 % (95 % CI: 55,4; 100) za VaIN2/3 i 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9) za genitalne bradavice.

U žena u dobi od 24 do 45 godina (N=3817), djelotvornost protiv perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i raka cerviksa povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 iznosila je 88,7 % (95 % CI: 78,1; 94,8).

U muškaraca u dobi od 16 do 26 godina (N=4055) djelotvornost protiv bolesti povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 74,9 % (95 % CI: 8,8; 95,4) za AIN2/3 (medijan trajanja praćenja 2,15 godina), 100 % (95 % CI: -52,1; 100) za penilnu/perinealnu/perianalnu intraepitelnu neoplaziju (PIN) 1/2/3 i 89,3 % (95 % CI: 65,3; 97,9) za genitalne bradavice (medijan trajanja praćenja 4 godine).

U dugotrajnom nastavku ispitivanja na temelju registra u žena u dobi od 16-23 godine (N=2121), nije opažen niti jedan slučaj CIN-a visokog stupnja u razdoblju do približno 14 godina. U ovom je ispitivanju statistički dokazana zaštita u trajanju od približno 12 godina.

U dugotrajnim nastavcima kliničkih ispitivanja, nisu opaženi slučajevi intraepitelne neoplazije visokog stupnja ili genitalnih bradavica:

- tijekom 10,7 godina u djevojčica (n=369) i 10,6 godina u dječaka (n=326), koji su u vrijeme cijepljenja bili u dobi od 9 do 15 godina (medijan praćenja 10,0 godina u djevojčica odnosno 9,9 godina u dječaka);
- tijekom 11,5 godina u muškaraca (n=917), koji su u vrijeme cijepljenja bili u dobi od 16 do 26 godina (medijan trajanja praćenja 9,5 godina) i tijekom 10,1 godine u žena (n=685) koje su u vrijeme cijepljenja bile u dobi od 24 do 45 godina (medijan trajanja praćenja 8,7 godina).

Ekstenzija podataka o imunogenosti s qHPV cjepiva na Gardasil 9 za tipove 6, 11, 16, 18

Usporedba između cjepiva Gardasil 9 i cjepiva qHPV u pogledu tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a provedena je u populaciji žena u dobi od 16 do 26 godina iz Protokola 001, djevojčica u dobi od 9 do 15 godina iz GDS01C/Protokola 009 te muškaraca u dobi od 16 do 26 godina iz GDS07C/Protokola 020.

Statističkom analizom neinferiornosti provedenom u 7. mjesecu usporedili su se geometrijski srednji titri cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 i anti-HPV 18 u osoba kojima je bio primijenjen Gardasil 9 i osoba kojima je bio primijenjen Gardasil. Imunološki odgovori, mjereni geometrijskim srednjim titrom, na Gardasil 9 bili su neinferiorni imunološkom odgovoru na Gardasil (Tablica 3). U kliničkim je ispitivanjima 98,2 % do 100 % onih koji su primili Gardasil 9 postalo seropozitivno u pogledu protutijela na svih 9 tipova HPV-a sadržanih u cjepivu do 7. mjeseca u svim ispitanim skupinama. U Protokolu 001, geometrijski srednji titri za HPV tipove 6, 11, 16 i 18 bili su usporedivi u ispitanika koji su primili qHPV cjepivo ili Gardasil 9 tijekom najmanje 3,5 godine.

Tablica 3: Usporedba imunoloških odgovora (na temelju cLIA) na Gardasil 9 i cjepivo qHPV za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a u PPI (engl. *Per Protocol Immunogenicity*)* populaciji djevojčica u dobi od 9 do 15 godina te žena i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

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

*PPI populacija (engl. *per-protocol immunogenicity population*) sastojala se od osoba koje su primile sve tri doze cjepiva unutar prethodno definiranih raspona dana, nisu imale velikih odstupanja od plana ispitivanja, dostigle su prethodno definirane kriterije za interval između 6. i 7. mjeseca posjeta, bile su seronegativne za relevantni(e) tip(ove) HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) prije 1. doze, i među ženama u dobi od 16 do 26 godina koje su imale negativan PCR nalaz za relevantni(e) tip(ove) HPV-a prije 1. doze i do mjesec dana nakon 3. doze (7. mjesec).

[§]mMU=mili-Merck jedinice.

[¶]p-vrijednost <0,001.

[#]Dokaz neinferiornosti zahtijevao je da niža granica 95 % CI-a omjera GMT-a bude viša od 0,67.

CI=interval pouzdanosti.

GMT=geometrijski srednji titar.

cLIA=kompetitivni Luminex imunološki test.

N=broj osoba randomiziranih u tu skupinu koje su primile najmanje jednu injekciju cjepiva.

n=broj osoba uključenih u analizu.

Ispitivanja koja podupiru djelotvornost cjepiva Gardasil 9 protiv tipova 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a

Djelotvornost cjepiva Gardasil 9 u žena u dobi od 16 do 26 godina bila je ocijenjena u dvostruko slijepom, randomiziranom, kliničkom ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom (Protokol 001) koje je uključilo ukupno 14 204 žena (Gardasil 9=7099; cjepivo qHPV=7105). Ispitanici su bili praćeni do 67 mjeseci nakon 3. doze uz medijan trajanja od 43 mjeseca nakon

3. doze.

Gardasil 9 je bio djelotvoran u sprječavanju perzistentne infekcije i bolesti povezanih s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a (Tablica 4). Gardasil 9 je također smanjio incidenciju abnormalnih nalaza Papa-testa povezanih s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a, postupaka na cerviksu i vanjskim spolnim organima (tj, biopsija) i konačnih terapijskih postupaka na cerviksu (Tablica 4).

Tablica 4: Analiza djelotvornosti cjepiva Gardasil 9 protiv tipova 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u PPE[‡] populaciji žena u dobi od 16 do 26 godina

Ishod bolesti	Gardasil 9 N=7099		Cjepivo qHPV N=7105		% Djelotvornosti** (95 % CI)
	n	Broj slučajeva*	n	Broj slučajeva*	
CIN 2/3, AIS, rak cerviksa, VIN 2/3, VaIN 2/3, rak vulve i rak vagine povezan s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 ili AIS povezan s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 povezan s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 povezan s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 povezan s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Perzistentna infekcija ≥6 mjeseci povezana s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a[§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Perzistentna infekcija ≥12 mjeseci povezana s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Abnormalni nalaz Papa-testa[#] pozitivan na ASC-US HR-HPV ili lošiji povezano s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Konačni terapijski postupci na cerviksu povezani s tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a[†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]PPE populacija (engl. *per-protocol effectiveness population*) sastojala se od osoba koje su primile sve 3 doze cjepiva u roku od 1 godine od uključanja u ispitivanje, nisu imale velikih odstupanja od plana ispitivanja i nisu bile prethodno izložene (negativan PCR nalaz i seronegativnost) relevantnim tipovima HPV-a (tipovi 31, 33, 45, 52 i 58) prije 1. doze, te su i tijekom 1 mjeseca nakon 3. doze (7. mjesec) ostale PCR negativne na relevantne tipove HPV-a.

N=broj osoba randomiziranih u tu skupinu koje su primile najmanje jednu injekciju cjepiva.

n=broj osoba uključenih u analizu.

[§]Perzistentna infekcija otkrivena u uzorcima prilikom dva ili više uzastopnih posjeta u razmaku od 6 mjeseci (±1 mjesec).

[¶]Perzistentna infekcija otkrivena u uzorcima prilikom tri ili više uzastopnih posjeta u razmaku od 6 mjeseci (±1 mjesec).

[#]Papanicolaou test.

CI=interval pouzdanosti.

ASC-US=atipične skvamozne stanice neodređene značajnosti.

HR=visoki rizik.

*Broj osoba s najmanje jednim kontrolnim posjetom zbog praćenja nakon 7. mjeseca.

**Ispitanici su bili praćeni do 67 mjeseci nakon 3. doze (medijan 43 mjeseca nakon 3. doze).

^aNije bilo dijagnosticiranih slučajeva raka cerviksa, VIN2/3, raka vulve i vagine u PPE populaciji.

[†]Elektrokirurška ekscizija petljom (LEEP) ili konizacija.

Dodatna procjena djelotvornosti cjepiva Gardasil 9 protiv tipova HPV-a sadržanih u cjepivu

Budući da se djelotvornost cjepiva Gardasil 9 nije mogla ocijeniti u odnosu na placebo, provedene su sljedeće eksplorativne analize.

Ocjena djelotvornosti cjepiva Gardasil 9 protiv bolesti cerviksa visokog stupnja uzrokovanih tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu u PPE populaciji

Djelotvornost cjepiva Gardasil 9 protiv CIN 2 i lošijeg povezanog s tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu u usporedbi s cjepivom qHPV iznosila je 94,4 % (95 % CI 78,8; 99,0) uz 2/5952 naspram 36/5947 slučajeva. Djelotvornost cjepiva Gardasil 9 protiv CIN 3 povezanog s tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu u usporedbi s cjepivom qHPV iznosila je 100 % (95 % CI 46,3; 100,0) uz 0/5952 naspram 8/5947 slučajeva.

Učinak cjepiva Gardasil 9 na smanjenje broja biopsija i konačnih terapijskih postupaka na cerviksu povezanih s tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu u PPE populaciji

Djelotvornost cjepiva Gardasil 9 na smanjenje broja biopsija cerviksa povezanih s tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu u usporedbi s cjepivom qHPV iznosila je 95,9 % (95 % CI 92,7; 97,9) uz 11/6016 naspram 262/6018 slučajeva. Djelotvornost cjepiva Gardasil 9 na broj konačnih terapijskih postupaka na cerviksu (uključujući postupak elektrokirurške ekscizije petljom [LEEP] ili konizacije) povezanih s tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu u usporedbi s cjepivom qHPV iznosila je 90,7 % (95 % CI 76,3; 97,0) uz 4/6016 naspram 43/6018 slučajeva.

Ispitivanja dugotrajne učinkovitosti

Podskupina ispitanika cijepljenih cjepivom Gardasil 9 prati se tijekom 10 do 14 godina radi ocjene sigurnosti, imunogenosti i učinkovitosti protiv kliničkih bolesti povezanih s tipovima HPV-a sadržanima u cjepivu.

U dugotrajnim nastavcima kliničkih ispitivanja Protokol 001 i 002 opažena je učinkovitost u PPE populaciji. PPE populacija sastojala se od osoba:

- koje su primile sve 3 doze cjepiva u roku od 1 godine od uključenja u ispitivanje i nisu imale velikih odstupanja od plana ispitivanja,
- koje su imale seronegativan nalaz prije 1. doze za jedan ili više relevantnih tipova HPV-a sadržanih u cjepivu, a ako su bile žene u dobi od 16 do 26 godina, i negativan PCR nalaz prije 1. doze i do mjesec dana nakon 3. doze (7. mjesec) za jedan ili više relevantnih tipova HPV-a sadržanih u cjepivu.

U registarskom ispitivanju Protokol 001, tijekom 13,6 godina nakon 3. doze (medijan praćenja 10,4 godine) nije opažen nijedan slučaj CIN-a visokog stupnja povezanog s tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu u žena (n=1628) koje su u vrijeme cijepljenja cjepivom Gardasil 9 bile u dobi od 16 do 26 godina.

U nastavku ispitivanja Protokol 002, tijekom 11,0 godina nakon 3. doze (medijan praćenja 10,0 godina) nije opažen nijedan slučaj intraepitelnih neoplazija visokog stupnja ni genitalnih bradavica u djevojčica (n=872) te tijekom 10,6 godina nakon 3. doze (medijan praćenja 9,9 godina) u dječaka (n=262) koji su u vrijeme cijepljenja cjepivom Gardasil 9 bili u dobi od 9 do 15 godina. Stope incidencije perzistentnih 6-mjesečnih infekcija povezanih s tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu opažene tijekom ispitivanja iznosile su 52,4 na 10 000 osoba-godina u djevojčica, odnosno 54,6 na 10 000 osoba-godina u dječaka, i bile su unutar očekivanog raspona stopa incidencija u cijepljenim kohortama slične dobi (temeljem rezultata ranijih ispitivanja djelotvornosti cjepiva Gardasil 9 i qHPV cjepiva).

Imunogenost

Minimalni anti-HPV titar koji osigurava djelotvornu zaštitnu nije utvrđen.

Za ocjenu imunogenosti na svaki od tipova HPV-a sadržanih u cjepivu koristili su se tipsko-specifični

imunološki testovi s tipsko-specifičnim kriterijima. Ti su testovi mjerili protutijela na neutralizirajuće epitope kod svakog od tipova HPV-a u cjepivu. Ljestvice za ove testove jedinstvene su za svaki tip HPV-a; stoga nisu prikladne usporedbe između tipova ili s drugim testovima.

Imunološki odgovor na Gardasil 9 u 7. mjesecu

Imunogenost je mjerena (1) postotkom osoba koje su imale seropozitivni nalaz za protutijela na relevantne tipove HPV-a sadržane u cjepivu i (2) geometrijskim srednjim titrom.

Gardasil 9 izazvao je jaki odgovor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 i anti-HPV 58 izmjeren u 7. mjesecu, u Protokolima 001, 002, 004, 005, 007 i GDS01C/Protokol 009. U kliničkim ispitivanjima je 99,2 % do 100 % onih koji su primili Gardasil 9 postalo seropozitivno za protutijela na svih 9 tipova sadržanih u cjepivu do 7. mjeseca u svim testiranim skupinama. GMT-ovi su bili viši u djevojčica i dječaka nego u žena u dobi od 16 do 26 godina i viši u dječaka nego u djevojčica i žena. Kao što je i očekivano, opaženi GMT-ovi u žena u dobi od 27 do 45 godina (Protokol 004) bili su niži nego oni u žena u dobi od 16 do 26 godina.

Odgovori protutijela na HPV u 7. mjesecu u djevojčica/dječaka u dobi od 9 do 15 godina bili su usporedivi s odgovorima protutijela na HPV u žena u dobi od 16 do 26 godina u kombiniranoj bazi podataka ispitivanja imunogenosti cjepiva Gardasil 9.

Djelotvornost cjepiva Gardasil 9 u djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 15 godina izvedena je na temelju te ekstenzije podataka o imunogenosti.

U Protokolu 003, GMT-ovi protutijela na HPV u 7. mjesecu u dječaka i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina (HM) bili su usporedivi s GMT-ovima protutijela na HPV u djevojčica i žena u dobi od 16 do 26 godina za tipove HPV-a sadržane u cjepivu. Također je opažena visoka imunogenost u MSM u dobi od 16 do 26 godina, iako niža nego u HM, slično kao kod cjepiva qHPV. U Protokolu 020/GDS07C, GMT-ovi protutijela na HPV u 7. mjesecu u dječaka i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina (HM) bili su usporedivi s GMT-ovima protutijela na HPV u dječaka i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina (HM) u kojih je primijenjeno cjepivo qHPV, za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a. Ovi rezultati podupiru djelotvornost cjepiva Gardasil 9 u muške populacije.

U Protokolu 004, GMT-ovi protutijela na HPV u 7. mjesecu u žena u dobi od 27 do 45 godina nisu bili inferiorni u odnosu na GMT-ove protutijela na HPV u djevojčica i žena u dobi od 16 do 26 godina za tipove 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a, pri čemu su omjeri GMT-ova bili između 0,66 i 0,73. U *post hoc* analizi za HPV tipove 6 i 11, omjeri GMT-ova bili su 0,81 za tip 6 i 0,76 za tip 11. Ovi rezultati podupiru djelotvornost cjepiva Gardasil 9 u žena u dobi od 27 do 45 godina.

Trajnost imunološkog odgovora na Gardasil 9

U dugotrajnom nastavku ispitivanja s ciljem praćenja, Protokol 001 i 002, opažena je trajnost odgovora protutijela:

- tijekom najmanje 5 godina u žena koje su u vrijeme cijepljenja cjepivom Gardasil 9 bile u dobi od 16 do 26 godina; ovisno o tipu HPV-a, 78 do 100 % ispitanica bilo je seropozitivno, međutim, djelotvornost je bila održana u svih ispitanica bez obzira na seropozitivnost na bilo koji od tipova HPV-a sadržanih u cjepivu sve do završetka ispitivanja (do 67 mjeseci nakon 3. doze; medijan trajanja praćenja od 43 mjeseca nakon 3. doze),
- tijekom najmanje 10 godina u djevojčica i dječaka koji su u vrijeme cijepljenja cjepivom Gardasil 9 bili u dobi od 9 do 15 godina; ovisno o tipu HPV-a, 81 do 98 % ispitanika bilo je seropozitivno.

Dokazi anamnestičkog odgovora (imunološkog pamćenja)

Dokazi anamnestičkog odgovora opaženi su u cijepljenih žena koje su bile seropozitivne na jedan ili više relevantnih tipova HPV-a prije cijepljenja. Osim toga, žene (n=150) koje su primile 3 doze

cjepiva Gardasil 9 u Protokolu 001 i dodatnu dozu 5 godina kasnije pokazale su brz i snažan anamnestički odgovor koji je premašio GMT-ove protutijela na HPV zabilježene mjesec dana nakon 3. doze.

Primjena cjepiva Gardasil 9 u osoba koje su prethodno cijepljene cjepivom qHPV

U Protokolu 006 ocijenjena je imunogenost cjepiva Gardasil 9 u 921 djevojaka i žena (u dobi od 12 do 26 godina) koje su prethodno bile cijepljene cjepivom qHPV. Za ispitanike koji su primili Gardasil 9 nakon primanja 3 doze cjepiva qHPV postojao je vremenski razmak od najmanje 12 mjeseci između završetka cijepljenja cjepivom qHPV i početka cijepljenja cjepivom Gardasil 9 prema režimu sa 3 doze (vremenski razmak bio je u rasponu od približno 12 do 36 mjeseci).

Seropozitivnost na tipove HPV-a sadržane u cjepivu u populaciji cijepljenoj prema protokolu bila je u rasponu od 98,3 do 100 % do 7. mjeseca u osoba koje su primile Gardasil 9. Geometrijski srednji titar za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a bio je viši nego u populaciji koja prethodno, u drugim ispitivanjima, nije primila cjepivo qHPV, dok je geometrijski srednji titar za tipove 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a bio niži. Kliničko značenje ovog opažanja nije poznato.

Imunogenost u osoba zaraženih HIV-om

Nisu provedena klinička ispitivanja cjepiva Gardasil 9 u osoba zaraženih HIV-om.

Ispitivanje u kojem se dokumentirala sigurnost i imunogenost cjepiva qHPV provedeno je u 126 ispitanika u dobi od 7 do 12 godina zaraženih virusom HIV-a s početnim CD4 % ≥ 15 i najmanje 3 mjeseca visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART) u ispitanika s CD4 % < 25 (od kojih je 96 primilo cjepivo qHPV). Serokonverzija za sva četiri antigena dogodila se u više od 96 % ispitanika. Geometrijski srednji titri bili su nešto niži od onih prijavljenih u drugim ispitivanjima u ispitanika iste dobi koji nisu bili zaraženi HIV-om. Klinički značaj nižeg odgovora nije poznat. Sigurnosni profil bio je sličan onome zabilježenom u drugim ispitivanjima u osoba koje nisu bile zaražene HIV-om. Cijepljenje nije utjecalo na CD4 % ili RNK HIV-a u plazmi.

Imunološki odgovor na Gardasil 9 prema rasporedu za 2 doze u pojedinaca u dobi od 9 do 14 godina

U protokolu 010 mjereno je odgovor protutijela na 9 tipova HPV-a nakon cijepljenja cjepivom Gardasil 9 u sljedećim kohortama: djevojčice i dječaci u dobi od 9 do 14 godina koji su primili 2 doze u vremenskom razmaku od 6 ili 12 mjeseci (+/- 1 mjesec); djevojčice u dobi od 9 do 14 godina koje su primile 3 doze (u 0., 2., 6. mjesecu); žene u dobi od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze (u 0., 2., 6. mjesecu).

Mjesec dana nakon posljednje doze dodijeljenog režima cijepljenja, između 97,9 % i 100 % ispitanika u svim skupinama postalo je seropozitivno na protutijela na 9 tipova HPV-a u cjepivu. GMT-ovi su bili viši u djevojčica i dječaka koji su primili 2 doze cjepiva Gardasil 9 (bilo u 0., 6. mjesecu ili 0., 12. mjesecu) nego u djevojčica i žena u dobi od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze cjepiva Gardasil 9 (u 0., 2., 6. mjesecu) za svaki od 9 tipova HPV-a u cjepivu. Djelotvornost režima za 2 doze cjepiva Gardasil 9 u djevojčica i dječaka u dobi 9 do 14 godina izvedena je na temelju te ekstenzije podataka o imunogenosti.

U tom istom ispitivanju, u djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 14 godina GMT-ovi su mjesec dana nakon posljednje doze cjepiva bili brojčano niži za neke tipove virusa u cjepivu nakon cijepljenja prema rasporedu za 2 doze nego nakon cijepljenja prema rasporedu za 3 doze (tj. tipovi HPV-a 18, 31, 45 i 52 nakon 0, 6 mjeseci i tip HPV-a 45 nakon 0, 12 mjeseci). Nije poznata klinička značajnost ovih nalaza.

U djevojčica i dječaka koji su primili 2 doze u razmaku od 6 ili 12 mjeseci (+/- 1 mjesec) dokazano je trajanje odgovora protutijela tijekom 36 mjeseci; ovisno o tipu HPV-a, seropozitivno je bilo 81 do 99 % djevojčica i dječaka koji su primili 2 doze u razmaku od 6 mjeseci te 88 do 100 %

djevojčica i dječaka koji su primili 2 doze u razmaku od 12 mjeseci. GMT-ovi u 36. mjesecu u djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 14 godina koji su primili 2 doze u razmaku od 6 mjeseci (+/- 1 mjesec) i dalje su bili neinferiorni GMT-ovima zabilježenima u žena u dobi od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze cjepiva Gardasil 9.

U kliničkom je ispitivanju dokazano da odgovor protutijela u djevojčica u dobi od 9 do 13 godina koje su primile 2 doze cjepiva qHPV traje najmanje 10 godina.

Trajanje zaštite cijepljenja sa 2 doze cjepiva Gardasil 9 nije ustanovljeno.

Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja cjepiva Gardasil 9 u trudnica. Cjepivo qHPV koristilo se kao aktivna kontrola tijekom programa kliničkog razvoja cjepiva Gardasil 9.

Tijekom kliničkog razvoja cjepiva Gardasil 9, 2586 žena (1347 u skupini koja je primila Gardasil 9 naspram 1239 žena u skupini koja je primila cjepivo qHPV) prijavilo je najmanje jednu trudnoću. Vrste anomalija ili udio trudnoća s nepovoljnim ishodom u pojedinim ženama koje su primile Gardasil 9 ili cjepivo qHPV bile su usporedive i sukladne onima u općoj populaciji (vidjeti dio 4.6).

Prevenција juvenilnog oblika rekurentne respiratorne papilomatoze (engl. *juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, JoRRP*) cijepljenjem djevojčica i žena reproduktivne dobi

JoRRP je uzrokovana infekcijom gornjih dišnih putova prvenstveno tipovima 6 i 11 HPV-a, stečenih vertikalnim prijenosom (s majke na dijete) tijekom poroda. Opservacijska ispitivanja provedena u SAD-u i Australiji pokazala su da je uvođenje cjepiva qHPV od 2006. godine smanjilo incidenciju JoRRP-a na razini cjelokupne populacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja ponovljenih doza u štakora, koja su uključila i procjenu toksičnosti jednokratne doze i lokalnu podnošljivost, nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Gardasil 9 primijenjen u ženki štakora nije imao učinke na sposobnost parenja, plodnost ili embriofetalni razvoj.

Gardasil 9 primijenjen u ženki štakora nije imao učinke na razvoj, ponašanje, reproduktivne pokazatelje ili plodnost mladunčadi. Protutijela na svih devet tipova HPV-a prenijela su se na mladunčad za vrijeme gestacije i dojenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
histidin
polisorbat 80 (E433)
natrijev tetraborat (E285)
voda za injekcije

Za adjuvans vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Gardasil 9 suspenzija za injekciju:

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Gardasil 9 se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz hladnjaka.

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente cijepiva stabilne 96 sati kad se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 40 °C ili 72 sata kad se čuvaju na temperaturi od 0 °C do 2 °C. Na kraju tog razdoblja, Gardasil 9 treba primijeniti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Gardasil 9 se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz hladnjaka.

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente cijepiva stabilne 96 sati kad se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 40 °C ili 72 sata kad se čuvaju na temperaturi od 0 °C do 2 °C. Na kraju tog razdoblja, Gardasil 9 treba primijeniti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Gardasil 9 suspenzija za injekciju:

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo) s čepom (halobutil) i plastičnim "flip-off" zatvaračem (s aluminijskim prstenom) u pakiranju od 1 bočice.

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom na klipu (silikonizirani bromobutilni elastomer obložen FluroTecom) i zatvaračem na vrhu (mješavima sintetičkog izopren-bromobutila) u pakiranju od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki s iglama ili u pakiranju od 10 napunjenih štrcaljki bez igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Gardasil 9 suspenzija za injekciju:

- Prije nego što se promućka, Gardasil 9 može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.

- Prije uporabe dobro protresti kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito promućka, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promjenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice ili promjenu boje.
- Izvucite dozu cjepiva od 0,5 ml iz bočice s jednom dozom pomoću sterilne igle i štrcaljke.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

- Prije nego što se promućka, Gardasil 9 može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije uporabe dobro protresite napunjenu štrcaljku kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito promućka, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promjenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice ili promjenu boje.
- Odaberite odgovarajuću iglu ovisno o veličini i tjelesnoj težini bolesnika kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primjenu.
- U pakiranju s iglama, uz svaku štrcaljku priložene su po dvije igle različite duljine.
- Spojite iglu zakretanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena za štrcaljku. Primijenite cijelu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. lipnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
SAD

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486
SAD

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
Meidling, Vienna, 1121
Austrija

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI
Jednodozna bočica, pakiranje od 1**

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil 9 suspenzija za injekciju
9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml):

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

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,5 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju
1 bočica (0,5 ml).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.
Prije uporabe dobro protresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1007/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NA NALJEPNICI BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gardasil 9 injekcija
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

MSD

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI**
Napunjena štrcaljka s 2 igle, pakiranje od 1, 10

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml):

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

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,5 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) s 2 igle.

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) svaka s po 2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Prije uporabe dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1007/002

EU/1/15/1007/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI
Napunjena štrcaljka, pakiranje od 10**

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml):

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

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,5 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.
Prije uporabe dobro protresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1007/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Tekst na naljepnici napunjene štrcaljke

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gardasil 9 injekcija
i.m.
9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gardasil 9 suspenzija za injekciju

9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako kod sebe ili Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gardasil 9 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil 9
3. Kako se daje Gardasil 9
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gardasil 9
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gardasil 9 i za što se koristi

Gardasil 9 je cjepivo za djecu i adolescente starije od 9 godina i odrasle. Daje se radi zaštite od bolesti uzrokovanih ljudskim papilomavirusom (HPV) tipa 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58.

Te bolesti uključuju oštećenja koja prethode raku (prekancerozne lezije) i rak ženskih spolnih organa (vrata maternice, stidnice i rodnice); prekancerozne lezije i rak anusa i bradavice na spolovilu u muškaraca i žena.

Gardasil 9 je ispitan u muškaraca u dobi od 9 do 26 godina i žena u dobi od 9 do 45 godina.

Gardasil 9 štiti od tipova HPV-a koji uzrokuju većinu tih bolesti.

Gardasil 9 je namijenjen sprječavanju tih bolesti. To se cjepivo ne koristi u liječenju bolesti koje izaziva HPV. Gardasil 9 nema nikakvog učinka u osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u cjepivu, Gardasil 9 i dalje može zaštititi od bolesti prouzročenih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Gardasil 9 ne može prouzročiti bolesti koje uzrokuje HPV.

Kad se osoba cijepi cjepivom Gardasil 9, to potiče imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi protutijela na devet tipova HPV-a sadržanih u cjepivu, čime pomaže u zaštiti protiv bolesti uzrokovanih tim virusima.

Ako Vi ili Vaše dijete primite prvu dozu cjepiva Gardasil 9, morate dovršiti cijelu seriju cijepljenja cjepivom Gardasil 9.

Ako ste Vi ili Vaše dijete već primili cjepivo protiv HPV-a, upitajte liječnika je li Gardasil 9 pravo cjepivo za vas.

Gardasil 9 se mora primjenjivati u skladu sa službenim smjernicama.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil 9

Nemojte primiti Gardasil ako ste Vi ili Vaše dijete

- alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u popisu "pomoćne tvari" u dijelu 6.),
- razvili alergijsku reakciju nakon primljene doze cjepiva Gardasil ili Silgard (tipovi 6, 11, 16 i 18 HPV-a) ili Gardasil 9.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako Vi ili Vaše dijete:

- imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarate dulje nego li je normalno) kao što je hemofilija,
- imate oslabljen imunološki sustav, na primjer zbog prirođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav,
- patite od bolesti koju prati visoka tjelesna temperatura. Međutim, blaga vrućica ili blaga infekcija gornjih dišnih putova (na primjer prehlada) nije razlog za odgađanje cijepljenja.

Nesvjestica, ponekad popraćena padom, može se javiti (većinom u adolescenata) nakon bilo kojeg uboda injekcijskom iglom. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod primanja prijašnjih injekcija.

Kao i ostala cjepiva, Gardasil 9 neće potpuno zaštititi sve osobe koje su primile cjepivo.

Gardasil 9 Vas neće zaštititi od svih tipova ljudskog papilomavirusa. Stoga i dalje treba primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Cijepljenje ne može zamijeniti rutinski pregled vrata maternice. Ako ste žena, **i dalje morate slijediti liječničke savjete vezane uz pretrage brisa vrata maternice/Papa testa te preventivne i zaštitne mjere.**

Koje još važne informacije Vi ili Vaše dijete morate znati o cjepivu Gardasil 9

Zasada nije poznato koliko traje zaštita cijepljenjem. U tijeku su dugotrajna ispitivanja kojima će se odrediti je li potrebna doza docjepljivanja.

Drugi lijekovi i Gardasil 9

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Gardasil 9 se može primijeniti kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije (d) i tetanusa (T) zajedno s cjepivom protiv hripavca [acelularno, komponentno] (ap) i/ili poliomijelitisa [inaktivirano] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV cjepiva), ali u različito mjesto injiciranja (drugi dio tijela, na primjer u drugu ruku ili nogu), i to tijekom istog posjeta liječniku.

Djelovanje cjepiva Gardasil 9 možda neće biti optimalno ako se daje s lijekovima koji potiskuju imunološki sustav.

Hormonska kontracepcija (na primjer pilula) nije smanjila razinu zaštite koju pruža Gardasil 9.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Podaci o trudnicama cijepljenima cjepivom Gardasil 9 ne pokazuju povećan rizik od pobačaja ili rođenja djece s urođenim manama.

Međutim, ako ste trudni ili zatrudnite tijekom razdoblja u kojem trebate primiti cjepivo, preporučuje se da cijepljenje odgodite ili prekinete sve dok više ne budete trudni.

Cjepivom Gardasil 9 mogu se cijepiti žene koje doje ili namjeravaju dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Gardasil 9 može blago i privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").

Gardasil 9 sadrži natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Gardasil 9

Gardasil 9 Vam daje liječnik injekcijom. Gardasil 9 je namijenjen adolescentima i odraslima od 9 godina starosti nadalje.

Ako ste u dobi od 9 do uključujući i 14 godina u vrijeme prve injekcije

Gardasil 9 može se primijeniti prema rasporedu za 2 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: daje se između 5 i 13 mjeseci nakon prve injekcije

Ako se druga doza cjepiva primijeni prije nego što je prošlo 5 mjeseci od prve doze, uvijek se mora primijeniti treća doza.

Gardasil 9 može se primijeniti i prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo mjesec dana od prve doze)
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo 3 mjeseca od druge doze)

Sve tri doze treba dati u razdoblju od 1 godine. Obratite se liječniku za dodatne informacije.

Ako ste u dobi od 15 godina i stariji u vrijeme prve injekcije

Gardasil 9 mora se primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo mjesec dana od prve doze)
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo 3 mjeseca od druge doze)

Sve tri doze treba dati u razdoblju od 1 godine. Obratite se liječniku za dodatne informacije.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Gardasil 9 i dovrše cijepljenje cjepivom Gardasil 9.

Gardasil 9 se daje u obliku injekcije kroz kožu u mišić (po mogućnosti u mišić nadlaktice ili bedra).

Ako ste zaboravili primiti jednu dozu cjepiva Gardasil 9

Propustite li dogovoreno cijepljenje, liječnik će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre vezano uz ponovne posjete zbog cijepljenja narednim dozama. Zaboravite li ili ne možete doći u posjet liječniku u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Nakon što se prvi put cijepite cjepivom Gardasil 9, cijepljenje treba i dovršiti cjepivom Gardasil 9, a ne nekim drugim cjepivom protiv HPV-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave nakon primjene cjepiva Gardasil 9:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije (bol, oticanje i crvenilo) i glavobolja.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije (modrice i svrbež), vrućica, umor, omaglica i mučnina.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): otečene žlijezde (vrat, pazuh ili prepone), koprivnjača (urtikarija), nesvjestica ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću, povraćanje, bol u zglobovima, bolovi u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, zimica, opće loše osjećanje, kvržica (čvorić) na mjestu primjene injekcije.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba): alergijske reakcije.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka): ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktička reakcija).

Kad se Gardasil 9 davao kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca [acelularno, komponentno] i poliomijelitisa [inaktivirano] prilikom istog posjeta liječniku, bilo je više oticanja na mjestu primjene injekcije.

Prijavljena je nesvjestica, ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću. Premda nesvjestice nisu uobičajene, bolesnike treba promatrati 15 minuta nakon što prime cjepivo protiv HPV-a.

Sljedeće nuspojave prijavljene su uz GARDASIL ili SILGARD pa također mogu biti zamijećene nakon dobivanja cjepiva GARDASIL 9:

Prijavljene su alergijske reakcije. Neke od tih reakcija bile su teške. Simptomi mogu uključivati otežano disanje i piskanje pri disanju.

Kao i pri primjeni drugih cjepiva, nuspojave prijavljene tijekom opće primjene cjepiva uključuju: mišićnu slabost, poremećaj osjeta, trnce u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela ili smetenost (Guillain-Barréov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis); veću sklonost krvarenju i modricama nego obično i infekciju kože na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gardasil 9

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici bočice iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gardasil 9 sadrži

Djelatne tvari su: visokopročišćeni neinfektivni protein svakog pojedinog tipa humanog papilomavirusa (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58).

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

humani papilomavirus ¹ tip 6 L1 protein ^{2,3}	30 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3}	60 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 31 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 33 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 45 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 52 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 58 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV.

²L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

³adsorbiran na amorfnu aluminijsku hidroksifosfat sulfat adjuvans (0,5 miligrama Al).

Amorfnu aluminijsku hidroksifosfat sulfat uključen je u cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi se uključuju kako bi se poboljšao imunološki odgovor na cjepiva.

Drugi sastojci suspenzije cjepiva su: natrijev klorid, histidin, polisorbit 80 (E433), natrijev tetraborat (E285) i voda za injekcije.

Kako Gardasil 9 izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna doza Gardasil 9 suspenzije za injekciju sadrži 0,5 ml.

Prije protresanja, Gardasil 9 može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je bijela mutna tekućina.

Gardasil 9 je dostupan u pakiranju od 1.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.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/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.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.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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Gardasil 9 suspenzija za injekciju:

- Prije nego što se protrese, Gardasil 9 može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije uporabe dobro protresti kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito protrese, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice i/ili promjenu boje.
- Izvucite dozu cjepiva od 0,5 ml iz bočice pomoću sterilne igle i štrcaljke.
- Odmah injicirajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti punu preporučenu dozu cjepiva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gardasil 9 suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9-valentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa (rekombinantno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako kod sebe ili Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gardasil 9 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil 9
3. Kako se daje Gardasil 9
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gardasil 9
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gardasil 9 i za što se koristi

Gardasil 9 je cjepivo za djecu i adolescente starije od 9 godina i odrasle. Daje se radi zaštite od bolesti uzrokovanih ljudskim papilomavirusom (HPV) tipa 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58.

Te bolesti uključuju oštećenja koja prethode raku (prekancerozne lezije) i rak ženskih spolnih organa (vrata maternice, stidnice i rodnice); prekancerozne lezije i rak anusa i bradavice na spolovilu u muškaraca i žena.

Gardasil 9 je ispitan u muškaraca u dobi od 9 do 26 godina i žena u dobi od 9 do 45 godina.

Gardasil 9 štiti od tipova HPV-a koji uzrokuju većinu tih bolesti.

Gardasil 9 je namijenjen sprječavanju tih bolesti. To se cjepivo ne koristi u liječenju bolesti koje izaziva HPV. Gardasil 9 nema nikakvog učinka u osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u cjepivu, Gardasil 9 i dalje može zaštititi od bolesti prouzročenih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Gardasil 9 ne može prouzročiti bolesti koje uzrokuje HPV.

Kad se osoba cijepi cjepivom Gardasil 9, to potiče imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) da proizvodi protutijela na devet tipova HPV-a sadržanih u cjepivu, čime pomaže u zaštiti protiv bolesti uzrokovanih tim virusima.

Ako Vi ili Vaše dijete primite prvu dozu cjepiva Gardasil 9, morate dovršiti cijelu seriju cijepljenja cjepivom Gardasil 9.

Ako ste Vi ili Vaše dijete već primili cjepivo protiv HPV-a, upitajte liječnika je li Gardasil 9 pravo cjepivo za vas.

Gardasil 9 se mora primjenjivati u skladu sa službenim smjernicama.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil 9

Nemojte primiti Gardasil ako ste Vi ili Vaše dijete

- alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u popisu "pomoćne tvari" u dijelu 6.),
- razvili alergijsku reakciju nakon primljene doze cjepiva Gardasil ili Silgard (tipovi 6, 11, 16 i 18 HPV-a) ili Gardasil 9.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako Vi ili Vaše dijete:

- imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite dulje nego li je normalno) kao što je hemofilija,
- imate oslabljen imunološki sustav, na primjer zbog prirođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav,
- patite od bolesti koju prati visoka tjelesna temperatura. Međutim, blaga vrućica ili blaga infekcija gornjih dišnih putova (na primjer prehlada) nije razlog za odgađanje cijepljenja.

Nesvjestica, ponekad popraćena padom, može se javiti (većinom u adolescenata) nakon bilo kojeg uboda injekcijskom iglom. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod primanja prijašnjih injekcija.

Kao i ostala cjepiva, Gardasil 9 neće potpuno zaštititi sve osobe koje su primile cjepivo.

Gardasil 9 Vas neće zaštititi od svih tipova ljudskog papilomavirusa. Stoga i dalje treba primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Cijepljenje ne može zamijeniti rutinski pregled vrata maternice. Ako ste žena, **i dalje morate slijediti liječničke savjete vezane uz pretrage brisa vrata maternice/Papa testa te preventivne i zaštitne mjere.**

Koje još važne informacije Vi ili Vaše dijete morate znati o cjepivu Gardasil 9

Zasada nije poznato koliko traje zaštita cijepljenjem. U tijeku su dugotrajna ispitivanja kojima će se odrediti je li potrebna doza docjepljivanja.

Drugi lijekovi i Gardasil 9

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Gardasil 9 se može primijeniti kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije (d) i tetanusa (T) zajedno s cjepivom protiv hripavca [acelularno, komponentno] (ap) i/ili poliomijelitisa [inaktivirano] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV cjepiva), ali u različito mjesto injiciranja (drugi dio tijela, na primjer u drugu ruku ili nogu), i to tijekom istog posjeta liječniku.

Djelovanje cjepiva Gardasil 9 možda neće biti optimalno ako se daje s lijekovima koji potiskuju imunološki sustav.

Hormonska kontracepcija (na primjer pilula) nije smanjila razinu zaštite koju pruža Gardasil 9.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Podaci o trudnicama cijepljenima cjepivom Gardasil 9 ne pokazuju povećan rizik od pobačaja ili rođenja djece s urođenim manama.

Međutim, ako ste trudni ili zatrudnite tijekom radoblja u kojem trebate primiti cjepivo, preporučuje se da cijepljenje odgodite ili prekinete sve dok više ne budete trudni.

Cjepivom Gardasil 9 mogu se cijepiti žene koje doje ili namjeravaju dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Gardasil 9 može blago i privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").

Gardasil 9 sadrži natrijev klorid

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Gardasil 9

Gardasil 9 Vam daje liječnik injekcijom. Gardasil 9 je namijenjen adolescentima i odraslima od 9 godina starosti nadalje.

Ako ste u dobi od 9 do uključujući i 14 godina u vrijeme prve injekcije

Gardasil 9 može se primijeniti prema rasporedu za 2 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: daje se između 5 i 13 mjeseci nakon prve injekcije

Ako se druga doza cjepiva primijeni prije nego što je prošlo 5 mjeseci od prve doze, uvijek se mora primijeniti treća doza.

Gardasil 9 može se primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo mjesec dana od prve doze)
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo 3 mjeseca od druge doze)

Sve tri doze treba dati u razdoblju od 1 godine. Obratite se liječniku za dodatne informacije.

Ako ste u dobi od 15 godina i stariji u vrijeme prve injekcije

Gardasil 9 mora se primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo mjesec dana od prve doze)
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije (ne prije nego što je prošlo 3 mjeseca od druge doze)

Sve tri doze treba dati u razdoblju od 1 godine. Obratite se liječniku za dodatne informacije.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Gardasil 9 i dovrše cijepljenje cjepivom Gardasil 9.

Gardasil 9 se daje u obliku injekcije kroz kožu u mišić (po mogućnosti u mišić nadlaktice ili bedra).

Ako ste zaboravili primiti jednu dozu cjepiva Gardasil 9

Propustite li dogovoreno cijepljenje, liječnik će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre vezano uz ponovne posjete zbog cijepjenja narednim dozama. Zaboravite li ili ne možete doći u posjet liječniku u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Nakon što se prvi put cijepite cjepivom Gardasil 9, cijepljenje treba i dovršiti cjepivom Gardasil 9, a ne nekim drugim cjepivom protiv HPV-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave nakon primjene cjepiva Gardasil 9:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije (bol, oticanje i crvenilo) i glavobolja.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije (modrice i svrbež), vrućica, umor, omaglica i mučnina.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): otečene žlijezde (vrat, pazuh ili prepone), koprivnjača (urtikarija), nesvjestica ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću, povraćanje, bol u zglobovima, bolovi u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, zimica, opće loše osjećanje, kvržica (čvorić) na mjestu primjene injekcije.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba): alergijske reakcije.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka): ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktička reakcija).

Kad se Gardasil 9 davao kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca [acelularno, komponentno] i poliomijelitisa [inaktivirano] prilikom istog posjeta liječniku, bilo je više oticanja na mjestu primjene injekcije.

Prijavljena je nesvjestica, ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću. Premda nesvjestice nisu uobičajene, bolesnike treba promatrati 15 minuta nakon što prime cjepivo protiv HPV-a.

Sljedeće nuspojave prijavljene su uz GARDASIL ili SILGARD pa također mogu biti zamijećene nakon dobivanja cjepiva GARDASIL 9:

Prijavljene su alergijske reakcije. Neke od tih reakcija bile su teške. Simptomi mogu uključivati otežano disanje i piskanje pri disanju.

Kao i pri primjeni drugih cjepiva, nuspojave prijavljene tijekom opće primjene cjepiva uključuju: mišićnu slabost, poremećaj osjeta, trnce u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela ili smetenost (Guillain-Barréov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis); veću sklonost krvarenju i modricama nego obično i infekciju kože na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gardasil 9

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici štrcaljke iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C). Ne zamrzavati. Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gardasil 9 sadrži

Djelatne tvari su: visokopročišćeni neinfektivni protein svakog pojedinog tipa humanog papilomavirusa (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58).

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

humani papilomavirus ¹ tip 6 L1 protein ^{2,3}	30 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3}	60 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 31 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 33 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 45 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 52 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 58 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma

¹humani papilomavirus = HPV.

²L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

³adsorbiran na amorfnu aluminijsku hidroksifosfat sulfat adjuvans (0,5 miligrama Al).

Amorfni aluminijski hidroksifosfat sulfat uključen je u cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi se uključuju kako bi se poboljšao imunološki odgovor na cjepiva.

Drugi sastojci suspenzije cjepiva su: natrijev klorid, histidin, polisorbit 80 (E433), natrijev tetraborat (E285) i voda za injekcije.

Kako Gardasil 9 izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna doza Gardasil 9 suspenzije za injekciju sadrži 0,5 ml.

Prije protresanja, Gardasil 9 može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je bijela mutna tekućina.

Gardasil 9 je dostupan u pakiranjima od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.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/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.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.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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Gardasil 9 suspenzija za injekcije u napunjenoj štrcaljki:

- Prije nego što se protrese, Gardasil 9 može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije uporabe dobro protresite napunjenu štrcaljku kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito protrese, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice i/ili promjenu boje.
- Odaberite odgovarajuću iglu ovisno o veličini i tjelesnoj težini bolesnika kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primjenu.
- U pakiranju s iglama, uz svaku štrcaljku priložene su po dvije igle različite duljine.
- Spojite iglu zakretanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena za štrcaljku. Primijenite cijelu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah injicirajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti punu preporučenu dozu cjepiva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.