

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje
Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
devetvalentno cepivo (rekombinantno, adsorbirano) proti humanim papilomavirusom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 6	30 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 16	60 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 18	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 31	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 33	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 45	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 52	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 58	20 mikrogramov

¹humani papilomavirus = HPV

²L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje
bistra tekočina z belo usedlino

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Gardasil 9 je indicirano za aktivno imunizacijo oseb od 9. leta starosti dalje proti naslednjim boleznim zaradi HPV:

- predrakavim lezijam in rakom materničnega vratu, vulve, nožnice in anusa, ki jih povzročajo tipi HPV, vsebovani v cepivu,
- genitalnim bradavicam (*Condyloma acuminata*), ki jih povzročajo specifični tipi HPV.

Za pomembne podatke, ki podpirajo te indikacije, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki od 9. do vključno 14. leta starosti ob prejemu prve injekcije

Cepivo Gardasil 9 se lahko aplicira v skladu z 2-odmerno shemo cepljenja (0., 6. - 12. mesec) (glejte poglavje 5.1). Drugi odmerek cepiva je treba aplicirati med 5. in 13. mesecem po prejemu prvega

odmerka. Če je drugi odmerek cepiva apliciran prej kot v 5 mesecih po prejemu prvega odmerka, je treba vedno aplicirati še tretji odmerek.

Cepivo Gardasil 9 se lahko aplicira v skladu s 3-odmerno shemo cepljenja (0., 2. in 6. mesec). Drugi odmerek cepiva je treba aplicirati vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka in tretji odmerek vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Vse tri odmerke cepiva je treba dati v obdobju 1 leta.

Posamezniki, stari 15 let ali več, ob prejemu prve injekcije

Cepivo Gardasil 9 je treba aplicirati v skladu s 3-odmerno shemo cepljenja (0., 2. in 6. mesec).

Drugi odmerek cepiva je treba aplicirati vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka in tretji odmerek vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Vse tri odmerke cepiva je treba dati v obdobju 1 leta.

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Gardasil 9, cepljenje dokončajo s cepivom Gardasil 9 (glejte poglavje 4.4).

Potreba po obnovitvenem odmerku ni bila dokazana.

Študij z uporabo mešane sheme (zamenljivosti) s cepivi proti HPV za cepivo Gardasil 9 niso izvedli.

Osebe, predhodno cepljene s 3 odmerki štirivalentnega cepiva proti HPV s tipi 6, 11, 16 in 18 (cepivo Gardasil), v nadaljevanju qHPV (quadivalent HPV) cepivo, lahko prejmejo 3 odmerke cepiva Gardasil 9 (glejte poglavje 5.1). Cepivo qHPV je bilo v nekaterih državah znano tudi pod imenom Silgard.

Pediatrična populacija (otroci, stari < 9 let)

Varnost in učinkovitost cepiva Gardasil 9 pri otrocih, mlajših od 9 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Cepivo je treba aplicirati intramuskularno. Najbolje je, da se ga aplicira v deltoidni predel nadlakti ali v zgornji anterolateralni predel stegna.

Cepiva Gardasil 9 se ne sme injicirati intravaskularno, subkutano ali intradermalno. Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z nobenim drugim cepivom ali raztopino.

Za navodila o ravnanju s cepivom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Osebe s preobčutljivostjo po predhodni uporabi cepiva Gardasil 9 ali cepiva Gardasil/Silgard ne smejo prejeti cepiva Gardasil 9.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Pri odločitvi za cepljenje posameznika je treba upoštevati tveganje za predhodno izpostavitvev HPV in potencialno korist cepljenja.

Tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, je treba vedno zagotoviti, da bosta v primeru redke anafilaktične reakcije po aplikaciji cepiva na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor.

Po katerem koli cepljenju ali celo pred njim se, še posebej pri mladostnikih, kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo lahko pojavi sinkopa (omedlevica), včasih povezana s padcem. Spremlja jo lahko več nevroloških znakov, kot so prehodne motnje vida, parestezije ali tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Zato je treba cepljene osebe po cepljenju opazovati približno 15 minut. Pomembno je, da so vzpostavljeni ukrepi za preprečitev poškodb zaradi omedlevice.

Pri osebah, ki imajo akutno hudo bolezen z zvišano telesno temperaturo, je treba cepljenje odložiti. Vendar pa blažja okužba, kot sta blaga okužba zgornjih dihal ali rahlo zvišana telesna temperatura, ni kontraindikacija za cepljenje.

Tako kot velja za vsa cepiva, tudi cepivo Gardasil 9 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Cepivo ščiti le pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi HPV, proti katerim je cepivo namenjeno (glejte poglavje 5.1). Zato je treba previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa spolno prenosljivih bolezni še naprej izvajati.

Cepivo je namenjeno samo za profilaktično uporabo in nima učinka na aktivne okužbe s HPV ali na potrjeno klinično bolezen. Ni bilo dokazano, da bi to cepivo imelo terapevtski učinek. Cepivo torej ni indicirano za zdravljenje raka materničnega vratu, vulve, nožnice in anusa, cervikalnih, vulvarnih, vaginalnih in analnih displastičnih sprememb visoke stopnje ali genitalnih bradavic. Cepivo prav tako ni namenjeno za preprečevanje napredovanja drugih sprememb, potrjeno povezanih s HPV.

Pri osebah, ki so v času cepljenja že okužene z določenim tipom HPV, ki ga cepivo vsebuje, cepivo Gardasil 9 ne prepreči sprememb, ki nastanejo zaradi tega tipa HPV.

Cepljenje ni nadomestilo za redne presejalne teste materničnega vratu. Ker učinkovitost nobenega cepiva ni 100-odstotna in ker cepivo Gardasil 9 ne ščiti pred vsemi tipi HPV oziroma pred okužbami s HPV, prisotnimi v času cepljenja, redni presejalni pregledi materničnega vratu ostajajo ključnega pomena in jih je treba izvajati v skladu z lokalnimi priporočili.

Podatkov o uporabi cepiva Gardasil 9 pri osebah z okvarjeno imunsko odzivnostjo ni. Varnost in imunogenost qHPV cepiva sta bili ovrednoteni pri posameznikih, starih 7 do 12 let, za katere je bilo znano, da so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) (glejte poglavje 5.1).

Pri osebah z okvarjeno imunsko odzivnostjo zaradi agresivnega imunosupresivnega zdravljenja, genetske okvare, okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali drugih vzrokov odziv na cepljenje morda ne bo dosežen.

Pri osebah s trombocitopenijo ali katero koli motnjo strjevanja krvi je potrebna previdnost, saj se po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev.

Trenutno potekajo študije dolgoročnega spremljanja, ki bodo pokazale trajanje zaščite (glejte poglavje 5.1).

Podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi podpirali zamenljivost cepiva Gardasil 9 z dvovalentnimi ali štirivalentnimi cepivi proti HPV, ni na voljo.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih preskušanjih niso raziskovali varnosti in imunogenosti pri posameznikih, ki so v obdobju 3 mesecev pred cepljenjem prejeli imunoglobulin ali zdravila iz krvi.

Uporaba z drugimi cepivi

S cepivom Gardasil 9 se lahko cepi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV) in pri tem ne pride do nobenih pomembnih navzkrižij med odzivi protiteles na katero koli komponento katerega koli cepiva. Opažanje temelji na rezultatih kliničnega preskušanja, v katerem so sočasno cepili s kombiniranim cepivom dTap-IPV in prvim odmerkom cepiva Gardasil 9 (glejte poglavje 4.8).

Uporaba s hormonskimi kontraceptivi

V kliničnih študijah je 60,2 % žensk, starih 16 do 26 let, ki so prejele cepivo Gardasil 9, v obdobju cepljenja uporabljalo hormonske kontraceptive. Kaže, da uporaba hormonskih kontraceptivov ni vplivala na tipsko specifične imunске odzive na cepivo Gardasil 9.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri nosečnicah iz obdobja trženja cepiva ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost cepiva Gardasil 9 pri uporabi med nosečnostjo.

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

V šestletnem registru uporabe cepiva Gardasil 9 med nosečnostjo so prospektivno spremljali 180 žensk, od katerih je bilo 69 nosečnosti z znanim izidom. Pogostnost spontanih splavov v nosečnosti je znašala 4,3 % (3/69), pogostnost večjih prirojenih napak pri živorojenih dojenčkih pa 4,5 % (3/67). Te pogostnosti so bile skladne s splošno oceno pogostnosti. Ti podatki podpirajo podobne ugotovitve iz petletnega registra uporabe cepiva qHPV med nosečnostjo, v katerega je bilo vključenih 1640 nosečnosti z znanimi izidi.

Vendar ti podatki ne veljajo za zadostne za priporočilo uporabe cepiva Gardasil 9 med nosečnostjo. Cepljenje je treba odložiti do konca nosečnosti (glejte poglavje 5.1).

Dojenje

Cepivo Gardasil 9 se v obdobju dojenja lahko uporablja.

V kliničnih študijah s cepivom Gardasil 9 pri ženskah, starih 16 do 26 let, je v obdobju cepljenja dojilo skupno 92 žensk. V teh študijah je bila imunogenost cepiva pri doječih ženskah podobna kot pri ženskah, ki niso dojile. Poleg tega je bil tudi profil neželenih učinkov pri doječih ženskah podoben kot pri ženskah v celotni populaciji, v kateri so spremljali varnost. Pri dojenčkih, ki so bili dojeni v obdobju cepljenja, niso poročali o nobenem resnem neželenem učinku povezanim s cepivom.

Plodnost

Podatkov o vplivu cepiva Gardasil 9 na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Gardasil 9 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 "Neželeni učinki", prehodno poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila cepiva

V 7 kliničnih preskušanjih so osebe cepivo Gardasil 9 prejele na dan vključitve in nato približno čez 2 in 6 mesecev. Varnost so ovrednotili s 14-dnevnim spremljanjem po vsaki injekciji cepiva Gardasil 9 na podlagi izkaznic o cepljenju (VRC – vaccination report card). Cepivo Gardasil 9 je skupno prejelo 15.776 oseb (10.495 oseb, ki so bile ob vključitvi stare 16 do 26 let, in 5.281 mladostnikov, ki so bili ob vključitvi stari 9 do 15 let). Le malo oseb (0,1 %) je uporabo prekinilo zaradi neželenih učinkov.

V enem izmed teh kliničnih preskušanj, v katerem je bilo vključenih 1.053 zdravih mladostnikov, starih od 11 do 15 let, so pri sočasnem cepljenju s prvim odmerkom cepiva Gardasil 9 in obnovitvenim odmerkom kombiniranega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] poročali o več primerih reakcij na mestu injiciranja (otekanje, pordelost), glavobola in zvišane telesne temperature. Razlike so bile < 10 %, v večini primerov pa je šlo za neželene učinke blage do zmerne intenzivnosti (glejte poglavje 4.5).

Varnostni profil cepiva Gardasil 9 iz kliničnega preskušanja, kjer je cepivo Gardasil 9 prejelo 640 oseb, starih 27 do 45 let, in 570 oseb, starih 16 do 26 let, je primerljiv med obema starostnima skupinama.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki cepiva Gardasil 9 so bili neželeni učinki na mestu injiciranja (84,8 % cepljenih v 5 dneh po katerem koli obisku za cepljenje) in glavobol (13,2 % cepljenih v 15 dneh po katerem koli obisku za cepljenje). Ti neželeni učinki so bili po navadi blagi ali zmerni.

Pregled neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti z naslednjimi izrazi:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Klinična preskušanja

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, za katere obstaja vsaj možnost, da so povezani s cepljenjem, in so jih opazili pri prejemnikih cepiva Gardasil 9 s pogostnostjo vsaj 1,0 % iz 7 kliničnih preskušanj (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 in 009, N=15.776 oseb) (glejte poglavje 5.1 za opis kliničnih preskušanj).

Izkušnje v obdobju trženja

Preglednica 1 vključuje tudi neželene učinke, o katerih so spontano poročali v obdobju trženja pri uporabi cepiva Gardasil 9 po vsem svetu. Njihove pogostnosti so ocenili na osnovi ustreznih kliničnih preskušanj.

Preglednica 1: Neželeni učinki po uporabi cepiva Gardasil 9 iz kliničnih preskušanj in neželeni učinki iz podatkov v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	Redki	preobčutljivost*
	Neznana	anafilaktične reakcije*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	omotica
	Občasni	sinkopa, ki jo včasih spremljajo tonično-klonični gibi*
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea
	Občasni	bruhanje*
Bolezni kože in podkožja	Občasni	urtikarija*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	artralgija*, mialgija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	na mestu injiciranja: bolečina, oteklost, eritem
	Pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost; na mestu injiciranja: srbenje, hematoma
	Občasni	astenija*, mrzlica*, splošno slabo počutje*

*Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja pri uporabi cepiva Gardasil 9. Pogostnost so ocenili na osnovi ustreznih kliničnih preskušanj. Za učinke, ki jih niso opazili v kliničnih preskušanjih, je pogostnost navedena kot 'neznana'.

qHPV cepivo

Preglednica 2 vključuje neželene učinke, o katerih so spontano poročali po pridobitvi dovoljenja za promet pri uporabi qHPV cepiva. Izkušnje v obdobju trženja glede varnosti qHPV cepiva so pomembne za cepivo Gardasil 9, ker to cepivo vsebuje protein L1 HPV štirih istih tipov HPV.

Ker gre za učinke, poročane prostovoljno in iz populacije, katere velikost je negotova, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali za vse učinke ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo cepivu.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali iz izkušenj v obdobju trženja pri qHPV cepivu

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana	celulitis na mestu injiciranja
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana	idiopatska trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	Neznana	anafilaktoidne reakcije, bronhospazem
Bolezni živčevja	Neznana	akutni diseminirani encefalomyelitis, Guillain-Barréjev sindrom

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti virusom papiloma, oznaka ATC: J07BM03

Mehanizem delovanja

Cepivo Gardasil 9 je nekužno rekombinantno 9-valentno cepivo z adjuvansom. Pripravljeno je iz visoko prečiščenih virusu podobnih delcev (VLP – virus-like particles) velike plaščne (L1) beljakovine istih štirih tipov HPV (6, 11, 16 in 18) kot qHPV cepivo in petih dodatnih tipov HPV (31, 33, 45, 52, 58). Kot adjuvans je uporabljen enak amorfnj aluminijev hidroksifosfat sulfat kot v qHPV cepivu. VLP ne morejo okužiti celic, se razmnoževati ali povzročiti bolezni. Domnevno je učinkovitost L1 VLP cepiv posledica razvoja humoralnega imunskega odziva. Cepivo vsebuje HPV genotipe 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, ki bodo v nadaljevanju navajani kot tipi HPV v cepivu.

Na podlagi epidemioloških študij se pričakuje, da cepivo Gardasil 9 varuje pred tipi HPV, ki povzročijo približno: 90 % primerov raka materničnega vratu, več kot 95 % primerov adenokarcinoma *in situ* (AIS), 75-85 % primerov cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje (CIN 2/3), 85-90 % primerov s HPV povezanega raka vulve, 90-95 % primerov s HPV povezane intraepitelijske neoplazije visoke stopnje na vulvi (VIN 2/3), 80-85 % primerov s HPV povezanega raka nožnice, 75-85 % primerov s HPV povezane intraepitelijske neoplazije visoke stopnje na nožnici (VaIN 2/3), 90-95 % primerov s HPV povezanega raka anusa, 85-90 % primerov s HPV povezane intraepitelijske neoplazije visoke stopnje anusa (AIN 2/3) in 90 % primerov genitalnih bradavic.

Indikacija za cepivo Gardasil 9 temelji na:

- dokazani učinkovitosti qHPV cepiva pri preprečevanju persistentne okužbe in bolezni, povezani s tipi HPV 6, 11, 16 in 18 pri ženskah, starih 16 do 45 let, in moških, starih 16 do 26 let,
- dokazani neinferiorni imunogenosti cepiva Gardasil 9 v primerjavi s qHPV cepivom za tipe HPV 6, 11, 16 in 18 pri deklicah, starih 9 do 15 let, ter ženskah in moških, starih 16 do 26 let; glede na to je mogoče sklepati, da je učinkovitost cepiva Gardasil 9 proti persistentni okužbi in bolezni, povezani s tipi HPV 6, 11, 16 in 18, podobna učinkovitosti qHPV cepiva,
- dokazani učinkovitosti proti persistentni okužbi in bolezni, povezani s tipi HPV 31, 33, 45, 52 in 58 pri deklicah in ženskah, starih 16 do 26 let, in
- dokazani neinferiorni imunogenosti za tipe HPV v cepivu Gardasil 9 pri dečkih in deklicah, starih 9 do 15 let, moških, starih 16 do 26 let, in ženskah, starih 27 do 45 let, v primerjavi z deklicami in ženskami, stariimi 16 do 26 let.

Klinične študije s cepivom Gardasil 9

Učinkovitost in/ali imunogenost cepiva Gardasil 9 so ovrednotili v desetih kliničnih študijah. Klinične študije za oceno učinkovitosti cepiva Gardasil 9 v primerjavi s placebom niso bile sprejemljive, ker cepljenje proti HPV v številnih državah priporočajo in izvajajo za zaščito proti okužbi s HPV in bolezni zaradi HPV.

Zato je ključna klinična študija (Protokol 001) ovrednotila učinkovitost cepiva Gardasil 9 z uporabo qHPV cepiva kot primerjavo.

Učinkovitost proti tipom HPV 6, 11, 16 in 18 so v prvi vrsti ocenili z uporabo premostitvene strategije, ki je pokazala primerljivo imunogenost (merjeno z geometrično sredino titrov [GMT]) cepiva Gardasil 9 v primerjavi s qHPV cepivom (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 in GDS07C/Protokol 020).

V ključni študiji Protokol 001 so učinkovitost cepiva Gardasil 9 proti tipom HPV 31, 33, 45, 52 in 58 ovrednotili v primerjavi s qHPV cepivom pri ženskah, starih 16 do 26 let (N = 14.204: 7.099 jih je prejelo cepivo Gardasil 9 in 7.105 qHPV cepivo).

Protokol 002 je ovrednotil imunogenost cepiva Gardasil 9 pri deklicah in dečkih, starih 9 do 15 let, in pri ženskah, starih 16 do 26 let (N = 3.066: 1.932 deklic, 666 dečkov in 468 žensk, ki so prejeli cepivo Gardasil 9).

Protokol 003 je ovrednotil imunogenost cepiva Gardasil 9 pri moških in ženskah, starih 16 do 26 let (N = 2.515: 1.103 heteroseksualnih moških [HM], 313 moških, ki imajo spolne odnose z moškimi [MSM], in 1.099 ženskah, ki so prejeli cepivo Gardasil 9).

Protokol 004 je ovrednotil imunogenost cepiva Gardasil 9 pri ženskah, starih 16 do 45 let (N = 1.210: 640 žensk, starih 27 do 45 let, in 570 žensk, starih 16 do 26 let).

Protokola 005 in 007 sta ovrednotila cepivo Gardasil 9, uporabljeno sočasno s cepivi, rutinsko priporočenimi za dečke in deklice, stare 11 do 15 let (N = 2.295).

Protokol 006 je ovrednotil uporabo cepiva Gardasil 9 pri deklicah in ženskah, starih 12 do 26 let, predhodno cepljenih s qHPV cepivom (N = 921; 615 jih je prejelo cepivo Gardasil 9 in 306 placebo).

GDS01C/Protokol 009 je ovrednotil imunogenost cepiva Gardasil 9 pri deklicah, starih 9 do 15 let (N = 600; 300 jih je prejelo cepivo Gardasil 9 in 300 qHPV cepivo).

GDS07C/Protokol 020 je ovrednotil imunogenost cepiva Gardasil 9 pri moških, starih 16 do 26 let (N = 500; 249 jih je prejelo cepivo Gardasil 9 in 251 qHPV cepivo).

Protokol 010 je ovrednotil imunogenost 2 odmerkov cepiva Gardasil 9 pri deklicah in dečkih, starih 9 do 14 let, ter 3 odmerkov cepiva Gardasil 9 pri deklicah, starih 9 do 14 let, in ženskah, starih 16 do 26 let (N = 1.518; 753 deklic; 451 dečkov in 314 žensk).

Študije, ki podpirajo učinkovitost cepiva Gardasil 9 proti HPV tipom 6, 11, 16 in 18

Učinkovitost qHPV cepiva proti HPV tipom 6, 11, 16, 18

Učinkovitost in dolgoročna učinkovitost qHPV cepiva proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi opazovanimi dogodki boleznimi sta bili dokazani v kliničnih študijah pri populaciji PPE (Per Protocol Efficacy). Populacija PPE je vključevala osebe, ki so brez večjih odklonov od protokola študije, prejele vse 3 odmerke qHPV cepiva v izhodiščni študiji v enem letu po vključitvi. Osebe so bile seronegativne za zadevni tip (zadevne tipe) HPV (tipi 6, 11, 16 in 18) pred 1. odmerkom ter med osebami starimi 16 let ali več ob vključitvi v izhodiščno študijo, PCR negativne za zadevni tip (zadevne tipe) HPV pred 1. odmerkom in tekom enega meseca po 3. odmerku (7. mesec).

Pri ženskah, starih 16 do 26 let (N = 20.541), je bila učinkovitost proti s HPV 16 in 18 povezanimi CIN2/3, AIS ali rakom materničnega vratu 98,2 % (95 % IZ: 93,5; 99,8) na podlagi do 4 letnega spremljanja (mediana 3,6 leta); učinkovitost proti s HPV 6, 11, 16 ali 18 povezanimi boleznimi je bila 96,0 % (95 % IZ: 92,3; 98,2) za CIN ali AIS, 100 % (95 % IZ: 67,2; 100) za VIN2/3, 100 % (95 % IZ: 55,4; 100) za VaIN2/3 in 99,0 % (95 % IZ: 96,2; 99,9) za genitalne bradavice.

Pri ženskah, starih 24 do 45 let (N = 3.817), je bila učinkovitost proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi persistentnimi okužbami, genitalnimi bradavicami, spremembami na vulvi in nožnici, CIN katere koli stopnje, AIS in rakom materničnega vratu 88,7 % (95 % IZ: 78,1; 94,8).

Pri moških, starih 16 do 26 let (N = 4.055), je bila učinkovitost proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi boleznimi 74,9 % (95 % IZ: 8,8; 95,4) za AIN 2/3 (mediani čas spremljanja 2,15 leta), 100,0 % (95 % IZ: -52,1; 100) za penilno/perinealno/perianalno intraepitelijsko neoplazijo (PIN) 1/2/3 in 89,3 % (95 % IZ: 65,3; 97,9) za genitalne bradavice (mediani čas spremljanja 4 leta).

V registrski dolgoročni podaljšani študiji pri ženskah, starih 16 do 23 let (n = 2.121), niso opazili primerov CIN visoke stopnje v obdobju do približno 14 let. V tej študiji je bilo trajanje zaščite statistično ocenjeno na približno 12 let.

V dolgoročno podaljšanih kliničnih študijah niso opazili primerov intraepitelijske neoplazije visoke stopnje in genitalnih bradavic:

- v obdobju 10,7 leta pri deklicah (n = 369) in v obdobju 10,6 leta pri dečkih (n = 326), ob cepljenju starih 9 do 15 let (mediani čas spremljanja deklic 10,0 leta in mediani čas spremljanja dečkov 9,9 leta);
- v obdobju 11,5 leta pri moških (n = 917), ob cepljenju starih 16 do 26 let (mediani čas spremljanja 9,5 leta); v obdobju 10,1 leta pri ženskah (n = 685), ob cepljenju starih 24 do 45 let (mediani čas spremljanja 8,7 leta).

Primerjava imunogenosti qHPV cepiva in cepiva Gardasil 9 za HPV tipe 6, 11, 16, 18

Primerjavo cepiva Gardasil 9 in qHPV cepiva glede tipov HPV 6, 11, 16 in 18 so izvedli v populaciji žensk, starih 16 do 26 let, iz Protokola 001, populaciji deklic, starih 9 do 15 let, iz GDS01C/Protokola 009 in populaciji moških, starih 16 do 26 let, iz GDS07C/Protokola 020.

Statistično analizo neinferiornosti so opravili v 7. mesecu s primerjavo GMT (na podlagi cLIA) za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 in anti-HPV 18 med osebami, ki so prejele cepivo Gardasil 9, in osebami, ki so prejele cepivo Gardasil. Z GMT merjeni imunski odziv na cepivo Gardasil 9 je bil neinferioren imunskemu odzivu na cepivo Gardasil (preglednica 3). V kliničnih študijah je v vseh testiranih skupinah do 7. meseca od 98,2 % do 100 % oseb, ki so prejele cepivo Gardasil 9, postalo seropozitivnih za protitelesa proti vsem 9 tipom v cepivu. V Protokolu 001 so bili GMT-ji za HPV 6, 11, 16 in 18 primerljivi vsaj 3,5 let pri osebah, ki so prejele qHPV cepivo ali Gardasil 9.

Preglednica 3: Primerjava imunskih odzivov (na podlagi cLIA) med cepivom Gardasil 9 in qHPV cepivom za tipe HPV 6, 11, 16 in 18 v populaciji PPI (Per Protocol Immunogenicity)* deklic, starih 9 do 15 let, ter žensk in moških, starih 16 do 26 let

POPULACIJA	Gardasil 9		qHPV cepivo		Gardasil 9/ qHPV cepivo	
	N (n)	GMT (95 % IZ) mME ^s /ml	N (n)	GMT (95 % IZ) mME ^s /ml	GMT razmerje	(95 % IZ) #
Anti-HPV 6						
deklice, stare 9 do 15 let	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
ženske, stare 16 do 26 let	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [†]
moški, stari 16 do 26 let	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						
deklice, stare 9 do 15 let	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
ženske, stare 16 do 26 let	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [†]

POPULACIJA	Gardasil 9		qHPV cepivo		Gardasil 9/ qHPV cepivo	
	N (n)	GMT (95 % IZ) mME [§] /ml	N (n)	GMT (95 % IZ) mME [§] /ml	GMT razmerje	(95 % IZ) #
moški, stari 16 do 26 let	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						
deklice, stare 9 do 15 let	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
ženske, stare 16 do 26 let	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
moški, stari 16 do 26 let	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						
deklice, stare 9 do 15 let	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
ženske, stare 16 do 26 let	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
moški, stari 16 do 26 let	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

*V populaciji PPI so bile osebe, ki so prejele vse 3 odmerke cepiva znotraj vnaprej določenega časovnega intervala, niso imele večjih odklonov od protokola študije, so izpolnjevale vnaprej določene kriterije glede razmika med obiskoma v 6. in 7. mesecu, so bile seronegativne za zadevni tip (zadevne tipe) HPV (tipi 6, 11, 16 in 18) pred 1. odmerkom, ter so bile ženske, stare 16 do 26 let, PCR negativne za zadevni tip (zadevne tipe) HPV pred 1. odmerkom do 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec).

[§]mME = mili-Merckove enote

[¶]vrednost p < 0,001

[#]Dokaz neinferiornosti zahteva, da je spodnja meja 95 % IZ GMP razmerja večja od 0,67.

IZ = interval zaupanja

GMT = geometrična sredina titrov

cLIA = kompetitivni imunski preizkus Luminex (Competitive Luminex Immunoassay)

N = število oseb, randomiziranih v skupino s posameznim cepivom, ki so prejele vsaj eno injekcijo

n = število oseb, vključenih v analizo

Študije, ki potrjujejo učinkovitost cepiva Gardasil 9 proti tipom HPV 31, 33, 45, 52 in 58

Učinkovitost cepiva Gardasil 9 pri ženskah, starih 16 do 26 let, so ocenili v dvojno slepi, randomizirani klinični študiji (Protokol 001), nadzorovani s primerjalno učinkovino, v katero je bilo vključenih 14.204 žensk (Gardasil 9 = 7.099, qHPV cepivo = 7.105). Osebe so spremljali do 67 mesecev po 3. odmerku, z medianim časom spremljanja 43 mesecev po 3. odmerku.

Cepivo Gardasil 9 je bilo učinkovito pri preprečevanju persistentne okužbe in bolezni, povezanih s HPV 31, 33, 45, 52 in 58 (preglednica 4). Prav tako je cepivo Gardasil 9 zmanjšalo pojavnost s HPV 31, 33, 45, 52 in 58 povezanih nenormalnih testov Pap, posegov (tj. biopsij) na materničnem vratu in zunanjih spolovilih ter definitivnih terapevtskih posegov na materničnem vratu (preglednica 4).

Preglednica 4: Analiza učinkovitosti cepiva Gardasil 9 proti tipom HPV 31, 33, 45, 52 in 58 v populaciji PPE[‡] žensk, starih 16 do 26 let

Opazovani dogodek bolezni	Gardasil 9 N = 7.099		qHPV cepivo N = 7.105		% učinkovitosti** (95 % IZ)
	n	Število primerov*	n	Število primerov*	
CIN 2/3, AIS, rak materničnega vratu, VIN 2/3, VaIN 2/3, rak vulve in rak nožnice, povezani s HPV 31, 33, 45, 52 in 58 ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)

Opazovani dogodek bolezni	Gardasil 9 N = 7.099		qHPV cepivo N = 7.105		% učinkovitosti** (95 % IZ)
	n	Število primerov*	n	Število primerov*	
CIN 2/3 ali AIS, povezane s HPV 31, 33, 45, 52 in 58 ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2, povezane s HPV 31, 33, 45, 52 in 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3, povezane s HPV 31, 33, 45, 52 in 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3 in VaIN 2/3, povezani s HPV 31, 33, 45, 52 in 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Persistentna okužba, ≥ 6 mesecev [§] ₂ povezana s HPV 31, 33, 45, 52 in 58	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Persistentna okužba ≥ 12 mesecev [¶] ₂ povezana s HPV 31, 33, 45, 52 in 58	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US pozitivne na HPV-HR, povezane s HPV 31, 33, 45, 52 ali 58 ali hujši nenormalni Pap [#]	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Definitivni terapevtski posegi na materničnem vratu [†] , povezani s HPV 31, 33, 45, 52 in 58	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]V populaciji PPE so bile osebe, ki so prejele vse 3 odmerke cepiva v enem letu po vključitvi, niso imele večjih odklonov od protokola študije, niso bile v stiku (PCR negativne in seronegativne) z zadevnim tipom (zadevnimi tipi) HPV (tipi 31, 33, 45, 52 in 58) pred 1. odmerkom in so ostale PCR negativne za zadevni tip (zadevne tipe) HPV tekom 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec).

N = število oseb, randomiziranih v skupino s posameznim cepivom, ki so prejele vsaj eno injekcijo

n = število oseb, vključenih v analizo

[§]persistentna okužba, odkrita v vzorcih z dveh ali več zaporednih obiskov v razmiku 6 mesecev (okno ± 1 mesec)

[¶]persistentna okužba, odkrita v vzorcih s treh ali več zaporednih obiskov v razmiku 6 mesecev (okno ± 1 mesec)

[#]Papanicolaouov test

IZ = interval zaupanja

ASC-US = atipične skvamozne celice neugotovljene pomembnosti (atypical squamous cells of undetermined significance)

HR = veliko tveganje (high risk)

*število oseb z vsaj enim kontrolnim obiskom po 7. mesecu

**Osebe so spremljali do 67 mesecev po 3. odmerku (mediana 43 mesecev po 3. odmerku).

^aV populaciji PPE ni bilo odkritih primerov raka materničnega vratu, VIN2/3, raka vulve ali nožnice.

[†]elektrokirurška ekscizija z zanko (LEEP - loop electrosurgical excision procedure) ali konizacija

Dodatno ovrednotenje učinkovitosti cepiva Gardasil 9 proti tipom HPV v cepivu

Ker učinkovitosti cepiva Gardasil 9 ni bilo mogoče ovrednotiti v primerjavi s placebom, so bile izvedene naslednje eksplorativne analize.

Ovrednotenje učinkovitosti cepiva Gardasil 9 proti boleznim materničnega vratu visoke stopnje, ki jih povzročajo tipi HPV v cepivu, v populaciji PPE

Učinkovitost cepiva Gardasil 9 proti CIN 2 in hujšim, povezanim s tipi HPV v cepivu, je bila v primerjavi s qHPV cepivom 94,4 % (95 % IZ: 78,8; 99,0) s številom primerov 2/5.952 v primerjavi s 36/5.947. Učinkovitost cepiva Gardasil 9 proti CIN 3, povezanim s tipi HPV v cepivu, je bila v primerjavi s qHPV cepivom 100 % (95 % IZ: 46,3; 100,0) s številom primerov 0/5.952 v primerjavi z 8/5.947.

Vpliv cepiva Gardasil 9 glede biopsij materničnega vratu in definitivnih posegov, povezanih s tipi HPV v cepivu, v populaciji PPE

Učinkovitost cepiva Gardasil 9 glede biopsij materničnega vratu, povezanih s tipi HPV v cepivu, je bila v primerjavi s qHPV cepivom 95,9 % (95 % IZ: 92,7; 97,9) s številom primerov 11/6.016 v primerjavi z 262/6.018. Učinkovitost cepiva Gardasil 9 glede definitivnih posegov na materničnem vratu (vključno z elektrokirurško ekscizijo z zanko [LEEP] ali konizacijo), povezanih s tipi HPV v cepivu, je bila v primerjavi s qHPV cepivom 90,7 % (95 % IZ: 76,3; 97,0) s številom primerov 4/6.016 v primerjavi s 43/6.018.

Dolgoročne študije učinkovitosti

Podskupino oseb trenutno spremljajo glede varnosti, imunogenosti in učinkovitosti pred kliničnimi boleznimi, povezanimi s tipi HPV v cepivu. Spremljanje bo trajalo od 10 do 14 let po cepljenju s cepivom Gardasil 9.

V dolgotrajnih podaljšanih kliničnih študij Protokolov 001 in 002 so opazili učinkovitost v populaciji PPE. Populacija PPE je vključevala posameznike, ki:

- so prejeli vse 3 odmerke cepiva v 1 letu po vključitvi, niso imeli večjih odklonov od protokola študije,
- so bili seronegativni za zadevni tip (zadevne tipe) HPV v cepivu pred 1. odmerkom in med ženskami starimi 16 do 26 let, PCR negativnimi za zadevni tip (zadevne tipe) HPV v cepivu pred 1. odmerkom in tekom enega meseca po 3. odmerku (7. mesec).

V Protokolu 001, študiji na podlagi podatkov iz registra, niso opazili primerov CIN visoke stopnje, povezanih s tipi HPV v cepivu, tekom 13,6 let po 3. odmerku (mediani čas spremljanja 10,4 leta) pri ženskah (n = 1.628), ob cepljenju s cepivom Gardasil 9 starih 16 do 26 let.

V podaljšani študiji Protokol 002 niso opazili primerov intraepitelijske neoplazije visoke stopnje ali genitalnih bradavic tekom 11,0 let po 3. odmerku (mediani čas spremljanja 10,0 leta) pri deklicah (n = 872) in tekom 10,6 let po 3. odmerku (mediani čas spremljanja 9,9 leta) pri dečkih (n = 262), ob cepljenju s cepivom Gardasil 9 starih 9 do 15 let. Med študijo opažene stopnje pojavnosti 6-mesečnih persistentnih okužb, povezanih s tipi HPV v cepivu, so bile pri deklicah 52,4 na 10.000 oseb-let, pri dečkih pa 54,6 na 10.000 oseb-let; bile so v razponu stopenj pojavnosti, pričakovanih v cepljenih skupinah podobne starosti (na podlagi rezultatov iz predhodnih študij učinkovitosti cepiva Gardasil 9 in qHPV cepiva).

Imunogenost

Najnižji titer anti-HPV, ki prinaša zaščitno učinkovitost, ni ugotovljen.

Za oceno imunogenosti za vsak tip HPV v cepivu so bili uporabljeni tipsko specifični imunski preizkusi s tipsko specifičnimi standardi. Ti preizkusi so merili protitelesa proti nevtralizirajočim epitopom za vsak tip HPV. Merske lestvice za te preizkuse so edinstvene za vsak tip HPV, zato primerjave med tipi in primerjave z drugimi preizkusi niso primerne.

Imunski odziv na cepivo Gardasil 9 v 7. mesecu

Imunogenost so merili z (1) odstotkom oseb, ki so bile seropozitivne glede protiteles proti ustreznemu tipu HPV v cepivu, in (2) geometričnim srednjim titrom (GMT).

Merjenje v 7. mesecu, v Protokolih 001, 002, 004, 005, 007 in GDS01C/Protokolu 009, je pokazalo, da je cepivo Gardasil 9 sprožilo močan anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 in anti-HPV 58 odziv. V kliničnih študijah je v vseh testiranih skupinah do 7. meseca od 99,2 % do 100 % oseb, ki so prejele cepivo Gardasil 9, postalo seropozitivnih za protitelesa proti vsem 9 tipom v cepivu. GMT so bili pri deklicah in dečkih višji kot pri ženskah, starih 16 do 26 let, ter pri dečkih višji kot pri deklicah in ženskah. Kot je bilo pričakovano

pri ženskah, starih 27 do 45 let (Protokol 004), so bili GMT nižji od tistih, ki so jih opazili pri ženskah, starih 16 do 26 let.

V kombinirani podatkovni bazi študij imunogenosti cepiva Gardasil 9 so bili anti-HPV odzivi v 7. mesecu pri deklicah/dečkih, starih 9 do 15 let, podobni kot anti-HPV odzivi pri ženskah, starih 16 do 26 let.

Na osnovi primerjave imunogenosti lahko sklepamo o učinkovitosti cepiva Gardasil 9 pri deklicah in dečkih, starih 9 do 15 let.

V Protokolu 003 so bili GMT protiteles proti HPV v 7. mesecu pri dečkih in moških (heteroseksualni moški - HM), starih 16 do 26 let, podobni kot GMT protiteles proti tipom HPV v cepivu pri deklicah in ženskah, starih 16 do 26 let. Veliko imunogenost so ugotovili tudi pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, starih 16 do 26 let, čeprav je bila manjša od tiste pri HM, podobno kot pri qHPV cepivu. V Protokolu 020/ GDS07C so bili GMT protiteles proti HPV v 7. mesecu pri dečkih in moških (HM), starih 16 do 26 let, podobni kot GMT protiteles pri dečkih in moških (HM), starih 16 do 26 let, ki so prejeli qHPV cepivo za tipe HPV 6,11,16 in 18. Ti rezultati potrjujejo učinkovitost cepiva Gardasil 9 v moški populaciji.

V protokolu 004 so bili GMT protiteles proti HPV v 7. mesecu pri ženskah, starih 27 do 45 let, neinferorni GMT protiteles proti HPV v 7. mesecu pri deklicah in ženskah, starih 16 do 26 let, za tipe HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58 z GMT razmerjem med 0,66 in 0,73. V post hoc analizi za tipa HPV 6 in 11 sta bili GMT razmerji 0,81 in 0,76. Ti rezultati podpirajo učinkovitost cepiva Gardasil 9 pri ženskah, starih 27 do 45 let.

Trajanje imunskega odziva na cepivo Gardasil 9

V dolgoročnih podaljšanih kliničnih študijah Protokolov 001 in 002 so opazili obstojnost protitelesnih odzivov:

- vsaj 5 let pri ženskah, starih 16 do 26 let v času cepljenja s cepivom Gardasil 9; v odvisnosti od tipa HPV je bilo 78 do 100 % oseb seropozitivnih; učinkovitost se je ohranila do konca študije (do 67 mesecev po 3. odmerku; mediani čas spremljanja 43 mesecev po 3. odmerku) pri vseh preiskovancih, ne glede na stanje seropozitivnosti za kateri koli tip HPV,
- vsaj 10 let pri deklicah in dečkih, starih 9 do 15 let v času cepljenja s cepivom Gardasil 9; v odvisnosti od tipa HPV je bilo 81 do 98 % oseb seropozitivnih.

Dokaz anamnestičnega odziva (imunskega spomina)

Dokaz anamnestičnega odziva so zasledili pri cepljenih ženskah, ki so bile pred cepljenjem seropozitivne za zadevni tip (zadevne tipe) HPV. Poleg tega so ženske (n = 150), ki so prejele 3 odmerke cepiva Gardasil 9 v Protokolu 001 in obnovitveni odmerek 5 let kasneje, razvile hiter in močan anamnestični odziv, ki je presegel geometrične sredine titrov (GMT) anti-HPV, opažene 1 mesec po cepljenju s 3. odmerkom.

Uporaba cepiva Gardasil 9 pri osebah, predhodno cepljenih s qHPV cepivom

Protokol 006 je ovrednotil imunogenost cepiva Gardasil 9 pri 921 deklicah in ženskah (starih 12 do 26 let), predhodno cepljenih s qHPV cepivom. Pri preiskovankah, ki so cepivo Gardasil 9 prejele potem, ko so že prejele 3 odmerke qHPV cepiva, je bil razmik med zadnjim cepljenjem s qHPV cepivom in prvim od treh odmerkov cepiva Gardasil 9 dolg vsaj 12 mesecev (časovni razpon je segal od približno 12 do 36 mesecev).

Seropozitivnost za tipe HPV v cepivu je do 7. meseca v populaciji po protokolu pri osebah, ki so prejele cepivo Gardasil 9, segala od 98,3 do 100 %. GMT za tipe HPV 6, 11, 16 in 18 so bili višji kot v populaciji, ki predhodno ni prejela qHPV cepiva v drugih študijah, GMT za tipe HPV 31, 33, 45, 52 in 58 pa so bili nižji. Klinični pomen tega opažanja ni znan.

Imunogenost pri osebah, okuženih s HIV

Pri osebah, okuženih s HIV, niso izvedli nobene klinične študije s cepivom Gardasil 9.

Študijo, v kateri so beležili varnost in imunogenost qHPV cepiva, so izvedli pri 126 osebah okuženih s HIV, starih 7 do 12 let, z izhodiščem $CD4\% \geq 15$ ter z vsaj trimesečnim visokoaktivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (HAART - highly active antiretroviral therapy) pri osebah z izhodiščem $CD4\% < 25$ (od katerih jih je 96 prejelo qHPV cepivo). Serokonverzija za vse štiri antigene se je pojavila pri več kot 96 % oseb. GMT-ji so bili nekoliko nižji kot pri enako starih, s HIV-om neokuženih osebah iz drugih študij. Klinični pomen manjšega odziva ni znan. Varnostne značilnosti so bile podobne kot pri s HIV neokuženih osebah iz drugih študij. Cepljenje ni vplivalo na $CD4\%$ ali vrednost HIV RNA v plazmi.

Imunski odziv na cepivo Gardasil 9 po 2-odmerni shemi cepljenja pri posameznikih, starih 9 do 14 let

Protokol 010 je ovrednotil odziv protiteles proti HPV na 9 tipov HPV po cepljenju s cepivom Gardasil 9 v naslednjih kohortah: deklice in dečki, stari 9 do 14 let, ki so prejeli 2 odmerka v razmiku 6 mesecev ali 12 mesecev (+/- 1 mesec); deklice, stare 9 do 14 let, ki so prejele 3 odmerke (v 0., 2. in 6. mesecu); in ženske, stare 16 do 26 let, ki so prejele 3 odmerke (v 0., 2., 6. mesecu).

En mesec po prejemu zadnjega odmerka predpisanega režima, je med 97,9 % in 100 % preiskovancev iz vseh skupin, postalo seropozitivnih za protitelesa proti 9 tipom HPV v cepivu. GMT so bili višji pri deklicah in dečkih, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Gardasil 9 (v 0. in 6. mesecu ali 0. in 12. mesecu) kot pri deklicah in ženskah, starih 16 do 26 let, ki so prejele 3 odmerke cepiva Gardasil 9 (v 0., 2., 6. mesecu) za vsakega izmed 9 tipov HPV v cepivu. Na osnovi primerjave imunogenosti lahko sklepamo o učinkovitosti 2-odmerne sheme cepljenja s cepivom Gardasil 9 pri deklicah in dečkih, starih 9 do 14 let.

V isti študiji, pri deklicah in dečkih, starih 9 do 14 let, so bili GMT 1 mesec po zadnjem odmerku cepiva številčno nižji za nekatere tipe v cepivu po 2-odmerni shemi kot po 3-odmerni shemi cepljenja (tj. tipov HPV 18, 31, 45 in 52 po 0., 6. mesecu ter tipov HPV 45 po 0., 12. mesecu). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Pri deklicah in dečkih, ki so prejeli 2 odmerka v razmiku 6 mesecev ali 12 mesecev (+/- 1 mesec), je bilo trajanje odziva protiteles dokazano tekom 36. meseca; glede na tip HPV je bilo seropozitivnih 81 % do 99 % deklic in dečkov, ki so prejeli 2 odmerka v razmiku 6 mesecev ter 88 % do 100 % deklic in dečkov, ki so prejeli 2 odmerka v razmiku 12 mesecev. V 36. mesecu so GMT pri deklicah in dečkih, starih 9 do 14 let, ki so prejeli 2 odmerka v razmiku 6 mesecev (+/- 1 mesec), ostali neinferiorni GMT pri ženskah, starih 16 do 26 let, ki so prejele 3 odmerke cepiva Gardasil 9.

V kliničnih preskušanjih je bilo trajanje odziva protiteles dokazano za vsaj 10 let pri deklicah, starih 9 do 13 let, ki so prejele 2 odmerka qHPV cepiva.

Trajanje zaščite po 2-odmerni shemi cepljenja s cepivom Gardasil 9 ni bilo določeno.

Nosečnost

Posebnih študij o uporabi cepiva Gardasil 9 pri nosečnicah niso izvedli. V programu kliničnega razvoja cepiva Gardasil 9 so kot primerjalno učinkovino uporabljali qHPV cepivo.

Med programom kliničnega razvoja cepiva Gardasil 9 so pri 2.586 ženskah (1.347 v skupini s cepivom Gardasil 9 in 1.239 v skupini s qHPV cepivom) poročali o vsaj eni nosečnosti. Vrste anomalij in delež nosečnosti z neželenim izidom so bili pri ženskah, ki so prejemale cepivo Gardasil 9 ali qHPV cepivo, podobni in skladni s tistimi v splošni populaciji (glejte poglavje 4.6).

Preprečevanje juvenilne ponavljajoče se respiratorne papilomatoze (JoRRP – juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis) s cepljenjem deklet in žensk v rodni dobi

JoRRP nastane zaradi okužbe zgornjih dihalnih poti predvsem s HPV 6 in 11, pridobljene vertikalno (od matere do otroka) med porodom. Opazovalne študije v ZDA in Avstraliji so pokazale, da je uvedba qHPV cepiva od leta 2006 povzročila zmanjšanje pojavnosti JoRRP na ravni populacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študija toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah, ki je vključevala ovrednotenje toksičnosti enkratnega odmerka in lokalnega prenašanja, ni pokazala posebnih tveganj za človeka.

Cepivo Gardasil 9, uporabljeno pri podganjih samicah, ni vplivalo na sposobnost parjenja, plodnost ali razvoj zarodka/ploda.

Cepivo Gardasil 9, uporabljeno pri podganjih samicah, ni vplivalo na razvoj, obnašanje, sposobnost za razmnoževanje ali plodnost mladičev. Med brejostjo in dojenjem so se protitelesa proti vsem 9 tipom HPV prenesla na mladiče.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki o stabilnosti kažejo, da so komponente cepiva stabilne 96 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 8 °C do 40 °C ali 72 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 0 °C do 2 °C. Ob koncu tega obdobja je

treba cepivo Gardasil 9 ali uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodilo zdravstvenim delavcem le v primeru prehodnih nihanj temperature.

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki o stabilnosti kažejo, da so komponente cepiva stabilne 96 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 8 °C do 40 °C ali 72 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 0 °C do 2 °C. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo Gardasil 9 ali uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodilo zdravstvenim delavcem le v primeru prehodnih nihanj temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje:

0,5 ml suspenzije v viali (steklo) z zamaškom (halobutil) in plastičnim pokrovčkom (z aluminijastim obročkom) v pakiranju po 1.

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batom (s silikoniziranim FluoroTec-om obloženi bromobutilni elastomer) in pokrovčkom konice (sintetična izopren-brombutilna mešanica) ter v pakiranjih po 1 ali 10 z iglami ali v pakiranju po 10 brez igel.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje:

- Pred pretresanjem ima lahko cepivo Gardasil 9 videz bistre tekočine z belo oborino.
- Pred uporabo dobro pretresite, da nastane suspenzija. Ko jo dobro pretresete, nastane bela, motna tekočina.
- Pred uporabo cepivo preglejte glede delcev in spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev in/ali spremembe barve cepivo zavrzite.
- S sterilno iglo in injekcijsko brizgo iz enoodmerne viala izvlecite 0,5 ml odmerek cepiva.
- Injicirajte takoj intramuskularno (i.m.), najbolje v deltoidni predel nadlakti ali visoko v anterolateralni predel stegna.
- Cepivo morate uporabiti, kot je pripravljeno. Uporabiti morate celoten priporočeni odmerek cepiva.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

- Pred pretresanjem ima lahko cepivo Gardasil 9 videz bistre tekočine z belo oborino.

- Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo dobro pretresite, da nastane suspenzija. Ko jo dobro pretresete, nastane bela, motna tekočina.
- Pred uporabo cepivo preglejte glede delcev in spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev in/ali spremembe barve cepivo zavrzite.
- Glede na bolnikovo velikost in telesno maso izberite ustrezno iglo za intramuskularno (i.m.) injiciranje.
- V pakiranju z iglami sta dve različno dolgi igli za eno injekcijsko brizgo.
- Iglo namestite tako, da jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler ni zanesljivo pritrjena na injekcijsko brizgo. Aplicirajte celotni odmerek cepiva po standardnem protokolu.
- Injicirajte takoj intramuskularno (i.m.), najbolje v deltoidni predel nadlakti ali visoko v anterolateralni predel stegna.
- Cepivo morate uporabiti, kot je pripravljeno. Uporabiti morate celoten priporočeni odmerek cepiva.

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. junij 2015
 Datum zadnjega podaljšanja: 16. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM. LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
BESEDILO NA ŠKATLI
enoodmerna viala, pakiranje po 1**

1. IME ZDRAVILA

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje
9-valentno cepivo proti humanim papilomavirusom (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml):

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

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, histidin, polisorbitat 80, boraks in voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje
1 viala (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo dobro pretresite!
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1007/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
BESEDILO NA NALEPKI VIALE**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Gardasil 9 injekcija
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

MSD

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
BESEDILO NA ŠKATLI
napolnjena injekcijska brizga z 2 iglama, pakiranje po 1, 10**

1. IME ZDRAVILA

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
9-valentno cepivo proti humanim papilomavirusom (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml):

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

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, histidin, polisorbitat 80, boraks in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) z 2 iglama

10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) z 2 iglama

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo dobro pretresite!

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
BESEDILO NA ŠKATLI
napolnjena injekcijska brizga, pakiranje po 10**

1. IME ZDRAVILA

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
9-valentno cepivo proti humanim papilomavirusom (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml):

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

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, boraks in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo dobro pretresite!

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1007/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**
besedilo na nalepki napolnjene injekcijske brizge

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Gardasil 9 injekcija
i.m.
9-valentno cepivo proti humanim papilomavirusom

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje

devetvalentno cepivo (rekombinantno, adsorbirano) proti humanim papilomavirusom

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri sebi oz. otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Gardasil 9 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok dobili cepivo Gardasil 9
3. Kako uporabljati cepivo Gardasil 9
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Gardasil 9
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Gardasil 9 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Gardasil 9 je cepivo za otroke in mladostnike od 9. leta starosti in za odrasle. Uporablja se za zaščito pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58 humanih papilomavirusov (HPV).

Med te bolezni spadajo predrakave spremembe in rak na ženskih spolovilih (maternični vrat, vulva in nožnica), predrakave spremembe in rak zadnjika ter bradavice na spolovilih pri moških in ženskah.

Cepivo Gardasil 9 je raziskano pri moških, starih od 9 do 26 let, in ženskah, starih od 9 do 45 let.

Cepivo Gardasil 9 varuje pred tistimi tipi HPV, ki povzročijo največ primerov teh bolezni.

Cepivo Gardasil 9 je namenjeno preprečevanju teh bolezni. Cepivo ni namenjeno zdravljenju bolezni, povezanih s HPV. Cepivo Gardasil 9 ne učinkuje pri osebah, ki že imajo persistentno okužbo ali bolezen, povezano s katerim koli tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo. Vendar pa lahko cepivo Gardasil 9 osebe, ki so že okužene z enim ali več tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, še vedno ščiti pred boleznimi, povezanimi z ostalimi tipi HPV v cepivu.

Cepivo Gardasil 9 ne more povzročiti bolezni, povezanih s HPV.

Cepljenje s cepivom Gardasil 9 povzroči, da imunski sistem (naravna obramba telesa) spodbudi nastajanje protiteles proti devetim tipom HPV v cepivu, kar pomaga ščititi pred boleznimi, ki jih povzročajo ti virusi.

Če vi ali vaš otrok prejmete prvi odmerek cepiva Gardasil 9, je treba celotno cepljenje dokončati s cepivom Gardasil 9.

Če ste vi ali vaš otrok že dobili kakšno cepivo proti HPV, se z zdravnikom posvetujte, ali je cepivo Gardasil 9 primerno za vas oz. otroka.

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok dobili cepivo Gardasil 9

Cepiva Gardasil 9 vi ali vaš otrok ne smete prejeti

- če ste vi ali vaš otrok alergični na katero koli učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno pod "Druge sestavine cepiva" v poglavju 6).
- če se je pri vas ali vašem otroku po cepljenju s predhodnim odmerkom cepiva Gardasil oz. Silgard (HPV tipi 6, 11, 16 in 18) ali cepiva Gardasil 9 pojavila alergijska reakcija.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate vi ali vaš otrok:

- motnjo strjevanja krvi (bolezen, pri kateri krvavite več, kot je normalno), na primer hemofilijo,
- oslabiljen imunski sistem, na primer zaradi genetske okvare, okužbe z virusom HIV ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem,
- bolezen z močno zvišano telesno temperaturo. Rahlo zvišana telesna temperatura ali okužba zgornjih dihal (na primer prehlad) nista razlog za odložitev cepljenja.

Po katerem koli injiciranju z iglo se lahko (predvsem pri mladostnikih) pojavi omedlevica, včasih povezana s padcem. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Kot katero koli drugo cepivo tudi cepivo Gardasil 9 morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Cepivo Gardasil 9 ne ščiti pred vsakim tipom humanih papilomavirusov. Zato morate z ustreznimi previdnostnimi ukrepi za preprečevanje spolno prenosljivih bolezni nadaljevati.

Cepljenje ni nadomestilo za običajne presejalne preglede materničnega vratu. Če ste ženska, **morate še naprej upoštevati zdravnikova navodila o brisih materničnega vratu/testih Pap in preventivnih ter zaščitnih ukrepih.**

Drugi pomembni podatki o cepivu Gardasil 9, ki jih morate vi ali vaš otrok poznati

Trajanje zaščite še ni znano. Daljše študije, ki bodo pokazale, če je potreben dodaten odmerek, so v teku.

Druga zdravila in cepivo Gardasil 9

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Cepivo Gardasil 9 se lahko ob istem obisku uporabi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV), vendar na drugem vbodnem mestu (drugem delu telesa, npr. na drugi roki ali nogi).

Optimalni učinek cepiva Gardasil 9 morda ne bo dosežen v primeru sočasne uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem.

Hormonski kontraceptivi (na primer kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, dosežene s cepivom Gardasil 9.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to cepivo. Podatki pri nosečnicah, ki so bile cepljene s cepivom Gardasil 9, ne kažejo na večje tveganje za spontane splave ali prirojene napake pri dojenčkih.

Če ste noseči ali v obdobju cepljenja zanosite, je priporočljivo cepljenje odložiti ali ga prekiniti do takrat, ko ne boste več noseči.

Cepivo Gardasil 9 se lahko daje ženskam, ki dojijo ali nameravajo dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo Gardasil 9 lahko rahlo in prehodno vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Cepivo Gardasil 9 vsebuje natrijev klorid

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati cepivo Gardasil 9

Cepivo Gardasil 9 v obliki injekcije da zdravnik. Cepivo Gardasil 9 je namenjeno mladostnikom in odraslim, starim 9 let ali več.

Če ste ob prejemu prve injekcije stari od 9 do vključno 14 let

Cepivo Gardasil 9 se lahko uporablja v skladu z 2-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: med 5. in 13. mesecem po prvi injekciji

Če se z drugim odmerkom cepiva cepi prej kot 5 mesecev po prvem odmerku, je treba vedno cepiti še s tretjim odmerkom.

Cepivo Gardasil 9 se lahko uporablja v skladu s 3-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji (ne prej kot 1 mesec po prvem odmerku)
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji (ne prej kot 3 mesece po drugem odmerku)

Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Če ste ob prejemu prve injekcije stari 15 let ali več

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu s 3-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji (ne prej kot 1 mesec po prvem odmerku)
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji (ne prej kot 3 mesece po drugem odmerku)

Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Gardasil 9, cepljenje dokončajo s cepivom Gardasil 9.

Cepljena oseba bo cepivo Gardasil 9 prejela v obliki injekcije skozi kožo v mišico (po možnosti v mišico nadlakti ali stegna).

Če enega odmerka cepiva Gardasil 9 niste prejeli

Če izpustite predvideni odmerek, bo čas cepljenja z izpuščenim odmerkom določil zdravnik.

Pomembno je, da navodila zdravnika ali medicinske sestre o ponovnih obiskih zaradi naslednjih odmerkov cepiva natančno upoštevate. Če na dogovorjeni termin pozabite ali ob predvidenem času ne morete priti, se posvetujte z zdravnikom. Če kot prvi odmerek prejmete cepivo Gardasil 9, morate cepljenje dokončati s cepivom Gardasil 9 in ne katerim koli drugim cepivom proti HPV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po uporabi cepiva Gardasil 9 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): neželeni učinki na mestu injiciranja (bolečina, oteklina in rdečina) in glavobol.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): neželeni učinki na mestu injiciranja (modrice in srbenje), zvišana telesna temperatura, utrujenost, omotica in siljenje na bruhanje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): otekle bezgavke (vratne, pazdušne ali dimeljske), koprivnica (urtikarija), omedlevica, včasih s spremljajočim tresenjem ali odrevenelostjo, bruhanje, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, nenavadna utrujenost ali šibkost, mrzlica, splošno slabo počutje.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): alergijske reakcije.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): resne alergijske reakcije (anafilaktične reakcije).

Pri sočasnem cepljenju (ob istem obisku) s cepivom Gardasil 9 in obnovitvenim odmerkom mešanega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] je bilo več primerov otekanja na mestu injiciranja.

Poročali so o omedlevici, včasih s spremljajočim tresenjem ali odrevenelostjo. Čeprav so omedlevice občasne, je treba bolnike po cepljenju s cepivom proti HPV opazovati 15 minut.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri cepivih GARDASIL ali SILGARD in se lahko pojavijo tudi po cepljenju s cepivom Gardasil 9:

Poročali so o alergijskih reakcijah. Nekatere takšne reakcije so bile hude. Simptomi lahko vključujejo težko dihanje in piskanje.

Tako kot pri drugih cepivih so tudi med splošno uporabo tega cepiva poročali o: oslabeledosti mišic, nenormalnih občutkih in mravljinčenju v rokah, nogah in zgornjem delu telesa ali zmedenosti (Guillain-Barréjev sindrom, akutni diseminirani encefalomyelitis); večjem nagnjenju h krvavitvam ali modricam ter okužbah kože na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri sebi opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Gardasil 9

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Gardasil 9

Učinkovina je: visoko prečiščeni nekužni protein vsakega od tipov humanega papilomavirusa (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58).

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 6	30 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 16	60 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 18	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 31	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 33	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 45	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 52	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 58	20 mikrogramov

¹humani papilomavirus = HPV

²L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

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

Amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat je v cepivo dodan kot adjuvans. Adjuvanse dodajamo za izboljšanje imunskega odziva na cepiva.

Druge sestavine cepilne suspenzije so: natrijev klorid, histidin, polisorbato 80 (E433), boraks (E285) in voda za injekcije.

Izgled cepiva Gardasil 9 in vsebina pakiranja

1 odmerek cepiva Gardasil 9 suspenzija za injiciranje vsebuje 0,5 ml.

Preden ga pretresemo, je cepivo Gardasil 9 bistra tekočina z belo oborino. Ko ga dobro pretresemo, je bela, motna tekočina.

Cepivo Gardasil 9 je na voljo v pakiranju po 1.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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: +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.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Gardasil 9 suspenzija za injiciranje:**

- Preden ga pretresemo, je cepivo Gardasil 9 bistra tekočina z belo oborino.
- Pred uporabo dobro pretresite, da nastane suspenzija. Ko jo dobro pretresete, nastane bela, motna tekočina.
- Pred uporabo cepivo pregledajte glede delcev in spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev in/ali spremembe barve cepivo zavrzite.
- S sterilno iglo in injekcijsko brizgo iz enoodmerne vialo izvlecite 0,5 ml odmerka cepiva.
- Injicirajte takoj intramuskularno (i.m.), najbolje v deltoidni predel nadlakti ali visoko v anterolateralni predel stegna.
- Cepivo morate uporabiti, kot je pripravljeno. Uporabiti morate celoten priporočen odmerka cepiva.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
devetvalentno cepivo (rekombinantno, adsorbirano) proti humanim papilomavirusom

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri sebi oz. otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Gardasil 9 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok dobili cepivo Gardasil 9
3. Kako uporabljati cepivo Gardasil 9
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Gardasil 9
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Gardasil 9 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Gardasil 9 je cepivo za otroke in mladostnike od 9. leta starosti in za odrasle. Uporablja se za zaščito pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58 humanih papilomavirusov (HPV).

Med te bolezni spadajo predrakave spremembe in rak na ženskih spolovilih (maternični vrat, vulva in nožnica), predrakave spremembe in rak zadnjika ter bradavice na spolovilih pri moških in ženskah.

Cepivo Gardasil 9 je raziskano pri moških, starih od 9 do 26 let, in ženskah, starih od 9 do 45 let.

Cepivo Gardasil 9 varuje pred tistimi tipi HPV, ki povzročijo največ primerov teh bolezni.

Cepivo Gardasil 9 je namenjeno preprečevanju teh bolezni. Cepivo ni namenjeno zdravljenju bolezni, povezanih s HPV. Cepivo Gardasil 9 ne učinkuje pri osebah, ki že imajo persistentno okužbo ali bolezen, povezano s katerim koli tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo. Vendar pa lahko cepivo Gardasil 9 osebe, ki so že okužene z enim ali več tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, še vedno ščiti pred boleznimi, povezanimi z ostalimi tipi HPV v cepivu.

Cepivo Gardasil 9 ne more povzročiti bolezni, povezanih s HPV.

Cepljenje s cepivom Gardasil 9 povzroči, da imunski sistem (naravna obramba telesa) spodbudi nastajanje protiteles proti devetim tipom HPV v cepivu, kar pomaga ščititi pred boleznimi, ki jih povzročajo ti virusi.

Če vi ali vaš otrok prejmete prvi odmerek cepiva Gardasil 9, je treba celotno cepljenje dokončati s cepivom Gardasil 9.

Če ste vi ali vaš otrok že dobili kakšno cepivo proti HPV, se z zdravnikom posvetujte, ali je cepivo Gardasil 9 primerno za vas oz. otroka.

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok dobili cepivo Gardasil 9

Cepiva Gardasil 9 vi ali vaš otrok ne smete prejeti

- če ste vi ali vaš otrok alergični na katero koli učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno pod "Druge sestavine cepiva" v poglavju 6).
- če se je pri vas ali vašem otroku po cepljenju s predhodnim odmerkom cepiva Gardasil oz. Silgard (HPV tipi 6, 11, 16 in 18) ali cepiva Gardasil 9 pojavila alergijska reakcija.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate vi ali vaš otrok:

- motnjo strjevanja krvi (bolezen, pri kateri krvavite več, kot je normalno), na primer hemofilijo,
- oslabiljen imunski sistem, na primer zaradi genetske okvare, okužbe z virusom HIV ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem,
- bolezen z močno zvišano telesno temperaturo. Rahlo zvišana telesna temperatura ali okužba zgornjih dihal (na primer prehlad) nista razlog za odložitev cepljenja.

Po katerem koli injiciranju z iglo se lahko (predvsem pri mladostnikih) pojavi omedlevica, včasih povezana s padcem. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Kot katero koli drugo cepivo tudi cepivo Gardasil 9 morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Cepivo Gardasil 9 ne ščiti pred vsakim tipom humanih papilomavirusov. Zato morate z ustreznimi previdnostnimi ukrepi za preprečevanje spolno prenosljivih bolezni nadaljevati.

Cepljenje ni nadomestilo za običajne presejalne preglede materničnega vratu. Če ste ženska, **morate še naprej upoštevati zdravnikova navodila o brisih materničnega vratu/testih Pap in preventivnih ter zaščitnih ukrepih.**

Drugi pomembni podatki o cepivu Gardasil 9, ki jih morate vi ali vaš otrok poznati

Trajanje zaščite še ni znano. Daljše študije, ki bodo pokazale, če je potreben dodaten odmerek, so v teku.

Druga zdravila in cepivo Gardasil 9

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Cepivo Gardasil 9 se lahko ob istem obisku uporabi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV), vendar na drugem vbodnem mestu (drugem delu telesa, npr. na drugi roki ali nogi).

Optimalni učinek cepiva Gardasil 9 morda ne bo dosežen v primeru sočasne uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem.

Hormonski kontraceptivi (na primer kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, dosežene s cepivom Gardasil 9.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to cepivo. Podatki pri nosečnicah, ki so bile cepljene s cepivom Gardasil 9, ne kažejo na večje tveganje za spontane splave ali prirojene napake pri dojenčkih.

Če ste noseči ali v obdobju cepljenja zanosite, je priporočljivo cepljenje odložiti ali ga prekiniti do takrat, ko ne boste več noseči.

Cepivo Gardasil 9 se lahko daje ženskam, ki dojijo ali nameravajo dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo Gardasil 9 lahko rahlo in prehodno vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Cepivo Gardasil 9 vsebuje natrijev klorid

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati cepivo Gardasil 9

Cepivo Gardasil 9 v obliki injekcije da zdravnik. Cepivo Gardasil 9 je namenjeno mladostnikom in odraslim, starim 9 let ali več.

Če ste ob prejemu prve injekcije stari od 9 do vključno 14 let

Cepivo Gardasil 9 se lahko uporablja v skladu z 2-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: med 5. in 13. mesecem po prvi injekciji

Če se z drugim odmerkom cepiva cepi prej kot 5 mesecev po prvem odmerku, je treba vedno cepiti še s tretjim odmerkom.

Cepivo Gardasil 9 se lahko uporablja v skladu s 3-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji (ne prej kot 1 mesec po prvem odmerku)
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji (ne prej kot 3 mesece po drugem odmerku)

Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Če ste ob prejemu prve injekcije stari 15 let ali več

Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu s 3-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji (ne prej kot 1 mesec po prvem odmerku)
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji (ne prej kot 3 mesece po drugem odmerku)

Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Gardasil 9, cepljenje dokončajo s cepivom Gardasil 9.

Cepljena oseba bo cepivo Gardasil 9 prejela v obliki injekcije skozi kožo v mišico (po možnosti v mišico nadlakti ali stegna).

Če enega odmerka cepiva Gardasil 9 niste prejeli

Če izpustite predvideni odmerek, bo čas cepljenja z izpuščenim odmerkom določil zdravnik.

Pomembno je, da navodila zdravnika ali medicinske sestre o ponovnih obiskih zaradi naslednjih odmerkov cepiva natančno upoštevate. Če na dogovorjeni termin pozabite ali ob predvidenem času ne morete priti, se posvetujte z zdravnikom. Če kot prvi odmerek prejmete cepivo Gardasil 9, morate cepljenje dokončati s cepivom Gardasil 9 in ne katerim koli drugim cepivom proti HPV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po uporabi cepiva Gardasil 9 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): neželeni učinki na mestu injiciranja (bolečina, oteklina in rdečina) in glavobol.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): neželeni učinki na mestu injiciranja (modrice in srbenje), zvišana telesna temperatura, utrujenost, omotica in siljenje na bruhanje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): otekle bezgavke (vratne, pazdušne ali dimeljske), koprivnica (urtikarija), omedlevica, včasih s spremljajočim tresenjem ali odrevenelostjo, bruhanje, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, nenavadna utrujenost ali šibkost, mrzlica, splošno slabo počutje.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): alergijske reakcije.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): resne alergijske reakcije (anafilaktične reakcije).

Pri sočasnem cepljenju (ob istem obisku) s cepivom Gardasil 9 in obnovitvenim odmerkom mešanega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] je bilo več primerov otekanja na mestu injiciranja.

Poročali so o omedlevici, včasih s spremljajočim tresenjem ali odrevenelostjo. Čeprav so omedlevice občasne, je treba bolnike po cepljenju s cepivom proti HPV opazovati 15 minut.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri cepivih GARDASIL ali SILGARD in se lahko pojavijo tudi po cepljenju s cepivom Gardasil 9:

Poročali so o alergijskih reakcijah. Nekatere takšne reakcije so bile hude. Simptomi lahko vključujejo težko dihanje in piskanje.

Tako kot pri drugih cepivih so tudi med splošno uporabo tega cepiva poročali o: oslabeledosti mišic, nenormalnih občutkih in mravljinčenju v rokah, nogah in zgornjem delu telesa ali zmedenosti (Guillain-Barréjev sindrom, akutni diseminirani encefalomyelitis); večjem nagnjenju h krvavitvam ali modricam ter okužbah kože na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri sebi opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Gardasil 9

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki injekcijske brizge poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Gardasil 9

Učinkovina je: visoko prečiščeni nekužni protein vsakega od tipov humanega papilomavirusa (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58).

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 6	30 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 16	60 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 18	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 31	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 33	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 45	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 52	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 58	20 mikrogramov

¹humani papilomavirus = HPV

²L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

³adsorbiran na amorfnj aluminijev hidroksifosfat sulfat kot adjuvans (0,5 miligrama Al)

Amorfnj aluminijev hidroksifosfat sulfat je v cepivo dodan kot adjuvans. Adjuvanse dodajamo za izboljšanje imunskega odziva na cepiva.

Druge sestavine cepilne suspenzije so: natrijev klorid, histidin, polisorbit 80 (E433), boraks (E285) in voda za injekcije.

Izgled cepiva Gardasil 9 in vsebina pakiranja

1 odmerek cepiva Gardasil 9 suspenzija za injiciranje vsebuje 0,5 ml.

Preden ga pretresemo, je cepivo Gardasil 9 bistra tekočina z belo oborino. Ko ga dobro pretresemo, je bela, motna tekočina.

Cepivo Gardasil 9 je na voljo v pakiranjih z 1 ali 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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: +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.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Gardasil 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

- Preden ga pretresemo, je cepivo Gardasil 9 bistra tekočina z belo oborino.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo dobro pretresite, da nastane suspenzija. Ko jo dobro pretresete, nastane bela, motna tekočina.
- Pred uporabo cepivo pregledajte glede delcev in spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev in/ali spremembe barve cepivo zavrzite.
- Glede na bolnikovo velikost in telesno maso izberite ustrezno iglo za intramuskularno (i.m.) injiciranje.
- V pakiranju z iglami sta dve različno dolgi igli za eno injekcijsko brizgo.
- Iglo namestite tako, da jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler ni zanesljivo pritrjena na injekcijsko brizgo. Aplicirajte celotni odmerek cepiva po standardnem protokolu.
- Injicirajte takoj intramuskularno (i.m.), najbolje v deltoidni predel nadlakti ali visoko v anterolateralni predel stegna.
- Cepivo morate uporabiti, kot je pripravljeno. Uporabiti morate celoten priporočeni odmerek cepiva.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.