

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gardasil 9 injekční suspenze.

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani ¹ typi 6 proteinum L1 ^{2,3}	30 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 11 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 16 proteinum L1 ^{2,3}	60 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 18 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 31 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 33 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 45 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 52 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 58 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií

³adsorbovaný na amorfním síran-hydroxyfosforečnanu hlinitém jako adjuvanci (0,5 miligramu Al)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Čirá tekutina s bílou sraženinou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gardasil 9 je indikován k aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním:

- premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými ve vakcíně,
- genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy.

Pro důležité informace o údajích podporujících tyto indikace viz body 4.4 a 5.1.

Použití přípravku Gardasil 9 musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu (0, 6-12 měsíců) (viz bod 5.1). Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka.

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku.

Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce

Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců).

Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku.

Použití přípravku Gardasil 9 má být v souladu s oficiálními doporučeními.

Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravku Gardasil 9, dokončili očkovací schéma přípravkem Gardasil 9 (viz bod 4.4).

Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena.

Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem vakcín nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny.

Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní vakcínou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 (Gardasil), dále označovanou jako qHPV vakcína, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9 (viz bod 5.1). qHPV vakcína byla také v některých zemích známa jako Silgard.

Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Preferovaným místem aplikace je oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna.

Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Vakcína nesmí být smíchána s žádnou jinou vakcínou ani roztokem v jedné injekční stříkačce.

Pro instrukce k zacházení s vakcínou před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Gardasil/Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Při rozhodování o očkování daného jedince je třeba vzít v úvahu riziko předchozí expozice HPV a potenciální přínos očkování.

Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání vakcíny.

Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkovaní jedinci sledováni přibližně 15 minut po podání vakcíny. Je důležité provést taková opatření, aby se zamezilo zranění v důsledku mdlob.

U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Nicméně méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci.

Stejně jako u jakékoliv vakcíny nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným.

Vakcína chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobena typy HPV, na které je vakcína zaměřena (viz bod 5.1). Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním.

Vakcína je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Neprokázalo se, že by vakcína měla terapeutický účinek. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního, vulválního, vaginálního a análního karcinomu a cervikálních, vulválních, vaginálních a análních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým ve vakcíně u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování.

Očkování nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná vakcína nemá 100% účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytne ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními.

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi. Bezpečnost a imunogenita qHPV vakcíny byla hodnocena u jedinců ve věku 7 až 12 let, o kterých je známo, že jsou infikováni virem lidské imunodeficiency (HIV) (viz bod 5.1).

Jedinci s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo dalších příčin nemusí na vakcínu reagovat.

U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato vakcína aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci.

V současnosti probíhají dlouhodobé ověřovací studie mající za cíl stanovit délku trvání ochrany (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní vakcínou proti HPV.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním, nebyla v klinických studiích hodnocena.

Použití s dalšími vakcínami

Přípravek Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitis [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Toto je založeno na výsledcích klinické studie, kde byla s první dávkou přípravku Gardasil 9 podána kombinovaná vakcína dTap-IPV (viz bod 4.8).

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích 60,2 % žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nezdálo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typově specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Poregistrační data ze souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9, pokud byl podán během těhotenství.

Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Šestiletý těhotenský registr přípravku Gardasil 9 prospektivně sledoval 180 žen, z nichž 69 byla těhotenství se známými výsledky. Frekvence samovolných potratů a závažných vrozených vad byly u 4,3 % těhotenství (3/69) a 4,5 % živě narozených dětí (3/67). Tyto frekvence byly v souladu s odhadovanými frekvencemi pozadí. Tato data podporují podobná zjištění z pětiletého registru těhotenství pro qHPV vakcínu, do kterého bylo zahrnuto 1 640 těhotenství se známými výsledky.

Nicméně tyto údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použití přípravku Gardasil 9 doporučeno v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až do ukončení těhotenství (viz bod 5.1).

Kojení

Přípravek Gardasil 9 lze během kojení aplikovat.

Celkem 92 žen kojilo v průběhu očkovací fáze v klinických studiích zahrnující ženy ve věku 16 až 26 let s přípravkem Gardasil 9. V těchto studiích byla imunogenita vakcíny mezi kojícími a nekojícími ženami srovnatelná. Navíc byl profil nežádoucích účinků u kojících žen srovnatelný s profilem nežádoucích účinků u všech žen ve studii, kterým byl podán přípravek Gardasil. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by souvisely s vakcínou, u novorozenců, kteří byli kojeni v průběhu očkovací fáze klinické studie.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ohledně účinku přípravku Gardasil 9 na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Gardasil 9 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně některé z účinků zmíněných v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

A. Souhrn bezpečnostního profilu

V 7 klinických studiích byl jedincům aplikován přípravek Gardasil 9 v den zařazení do studie a přibližně 2 a 6 měsíců poté. Bezpečnost byla hodnocena dohledem pomocí očkovacích kartiček po dobu 14 dní po každé injekci přípravku Gardasil 9. Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1 %) skončilo kvůli nežádoucím účinkům.

V jedné z těchto klinických studií, která zahrnuje 1 053 zdravých dospívajících ve věku 11 až 15 let, se ukázalo, že pokud došlo k aplikaci první dávky přípravku Gardasil 9 současně s posilovací dávkou kombinované vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivované], bylo hlášeno více nežádoucích účinků, jako jsou reakce v místě aplikace injekce (otok, erytém), bolest hlavy a pyrexie. Pozorované rozdíly byly < 10 % a u většiny subjektů byly hlášené nežádoucí účinky mírné až střední intenzity (viz bod 4.5).

V klinické studii, která zahrnovala 640 jedinců ve věku od 27 do 45 let a 570 jedinců ve věku od 16 do 26 let, kteří dostávali Gardasil 9, byl bezpečnostní profil Gardasilu 9 mezi těmito dvěma skupinami srovnatelný.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8 % očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2 % očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné.

B. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou kategorizovány podle frekvence za využití následující zvyklosti:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Klinické studie

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky považované za alespoň pravděpodobně související s očkováním a pozorované u příjemců přípravku Gardasil 9 s frekvencí nejméně 1,0 % v 7 klinických studiích (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 a 009, N=15 776 jedinců) (ohledně popisu klinických studií viz bod 5.1).

Poregistrační zkušenosti

Tabulka 1 rovněž zahrnuje nežádoucí účinky, které byly spontánně hlášeny během poregistračního používání přípravku Gardasil 9 na celém světě. Frekvence jejich výskytu byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky po podání přípravku Gardasil 9 v klinických studiích a nežádoucí účinky z poregistračních údajů

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Lymfadenopatie*
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita*
	Není známo	Anafylaktické reakce*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby*
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
	Méně časté	Zvracení*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kopřivka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Artralgie*, myalgie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	V místě aplikace injekce: bolest, otok, erytém
	Časté	Pyrexie, únava, V místě aplikace injekce: pruritus, tvorba modřin
	Méně časté	Astenie*, zimnice*, malátnost*

*Nežádoucí účinky hlášeny během poregistračního používání přípravku Gardasil 9. Jejich frekvence byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií. U nežádoucích účinků, které nebyly sledovány v rámci klinických studií, je uvedena frekvence „Není známo“.

qHPV vakcína

Tabulka 2 zahrnuje nežádoucí účinky, které byly spontánně hlášeny během používání qHPV vakcíny po jejím uvedení na trh. Zkušenosti s bezpečností qHPV vakcíny po uvedení na trh jsou relevantní pro přípravek Gardasil 9, protože obě vakcíny obsahují L1 proteiny 4 stejných HPV typů.

Protože tyto události byly hlášeny dobrovolně v populaci neznámé velikosti, není možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo určit u všech událostí jejich příčinnou souvislost s expozicí vakcíně.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené po uvedení qHPV vakcíny na trh

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Není známo	Celulitida v místě aplikace injekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Idiopatická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktoidní reakce, bronchospasmus
Poruchy nervového systému	Není známo	Akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillainův-Barrého syndrom

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Žádné případy předávkování nebyly hlášeny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM03

Mechanismus účinku

Přípravek Gardasil 9 je adjuvovaná neinfekční rekombinantní 9valentní vakcína. Je vyrobena z vysoce čištěných viru podobných částic hlavního L1 proteinu kapsidy ze 4 stejných typů HPV (6, 11, 16, 18) jako v qHPV vakcíny a z 5 dalších typů HPV (31, 33, 45, 52, 58). Jako adjuvans je použitý stejný amorfní síran-hydroxyfosforečnan hlinitý jako u qHPV vakcíny. Viru podobné částice nemohou infikovat buňku, nemohou se reprodukovat nebo způsobit onemocnění. Předpokládá se, že účinnost viru podobných částic L1 proteinu je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi. Genotypy obsažené v této vakcíně zahrnují HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 budou dále označovány jako vakcinační typy HPV.

Na základě epidemiologických studií se očekává, že přípravek Gardasil 9 ochrání před typy HPV, které způsobují přibližně: 90 % cervikálních karcinomů, více než 95 % adenokarcinomů *in situ* (AIS), 75-85 % středních a těžkých cervikálních intraepiteliálních neoplazií (CIN 2/3), 85-90 % vulválních karcinomů souvisejících s HPV, 90-95 % středních a těžkých vulválních intraepiteliálních neoplazií souvisejících s HPV (VIN 2/3), 80-85 % vaginálních karcinomů souvisejících s HPV, 75-85 % středních a těžkých vaginálních intraepiteliálních neoplazií (VaIN 2/3) souvisejících s HPV, 90-95 % análních karcinomů souvisejících s HPV, 85-90 % středních a těžkých análních intraepiteliálních neoplazií (AIN 2/3) a 90 % genitálních bradavic.

Indikace přípravku Gardasil 9 je založena na:

- průkazu účinnosti qHPV vakcíny v prevenci perzistentní infekce a nemoci související s HPV typu 6, 11, 16 a 18 u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let.
- průkazu stejné nebo vyšší imunogenitě přípravku Gardasil 9 u dívek ve věku 9 až 15 let a u žen a mužů ve věku 16 až 26 let v porovnání s imunogenitou qHPV vakcíny pro HPV typy 6, 11, 16 a 18; proto lze usuzovat, že účinnost přípravku Gardasil 9 proti perzistentní infekci a onemocnění souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 je srovnatelná s účinností qHPV vakcíny.
- průkazu účinnosti proti perzistentní infekci a onemocnění souvisejícím s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 u dívek a žen ve věku 16 až 26 let; a
- průkazu stejné nebo vyšší imunogenity proti HPV typům obsaženým v přípravku Gardasil 9 u chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let, u mužů ve věku 16 až 26 let a u žen ve věku 27 až 45 let v porovnání s dívkami a ženami ve věku 16 až 26 let.

Klinické studie s přípravkem Gardasil 9

Účinnost a/nebo imunogenita přípravku Gardasil 9 byla hodnocena v deseti klinických studiích. Klinické studie srovnávající účinnost přípravku Gardasil 9 proti placebo nebyly povoleny, protože očkování proti HPV je v mnoha zemích doporučováno a zavedeno k ochraně proti HPV infekci a onemocnění.

Proto pivotní klinická studie (Protokol 001) hodnotila účinnost přípravku Gardasil 9 proti qHPV vakcíně jako komparátoru.

Účinnost proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 byla primárně hodnocena s využitím interpolační techniky, která prokázala srovnatelnou imunogenitu (měřeno jako GMT) přípravku Gardasil 9 v porovnání s qHPV vakcínou (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 a GDS07C/Protokol 020).

V pilotní studii podle Protokolu 001 byla účinnost přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 hodnocena v porovnání s qHPV vakcínou u žen ve věku 16 až 26 let (n = 14 204: 7 099 obdrželo přípravek Gardasil 9; 7 105 obdrželo qHPV vakcínu).

V Protokolu 002 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 15 let a u žen ve věku 16 až 26 let (n = 3 066: 1 932 dívek, 666 chlapců a 468 žen obdrželo přípravek Gardasil 9).

V Protokolu 003 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u mužů ve věku 16 až 26 let a u žen ve věku 16 až 26 let (n = 2 515: 1 103 heterosexuálních mužů (HM), 313 mužů, kteří mají sex s muži (MSM) a 1 099 žen obdrželo přípravek Gardasil 9).

V protokolu 004 byla hodnocena imunogenita Gardasilu 9 u žen ve věku 16 až 45 let (n = 1 210: 640 žen ve věku 27 až 45 let a 570 žen ve věku 16 až 26 let).

Protokoly 005 a 007 hodnotily současné podání přípravku Gardasil 9 s rutinně doporučovanými vakcínami u dívek a chlapců ve věku 11 až 15 let (n = 2 295).

Protokol 006 hodnotil podání přípravku Gardasil 9 dívkám a ženám ve věku 12 až 26 let dříve očkovaných qHPV vakcínou (n = 921; 615 obdrželo přípravek Gardasil 9 a 306 placebo).

V GDS01C/Protokolu 009 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u dívek ve věku 9 až 15 let (n = 600; 300 obdrželo přípravek Gardasil 9 a 300 obdrželo qHPV vakcínu).

V GDS07C/Protokolu 020 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u mužů ve věku 16 až 26 let (n = 500; 249 obdrželo přípravek Gardasil 9 a 251 obdrželo qHPV vakcínu).

V Protokolu 010 se hodnotila imunogenita 2 dávek přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let a 3 dávek přípravku Gardasil 9 u dívek ve věku 9 až 14 let a žen ve věku 16 až 26 let (n = 1 518; 753 dívek; 451 chlapců a 314 žen).

Studie podporující účinnost přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 6, 11, 16, 18

Účinnost qHPV vakcíny proti HPV typům 6, 11, 16, 18

V klinických studiích v PPE populaci (léčené podle protokolu; Per Protocol Efficacy) byly prokázány účinnost a dlouhodobá účinnost qHPV vakcíny proti cílovým parametrům onemocnění spojených s HPV typu 6, 11, 16 a 18. PPE populace zahrnovala jedince, kterým byly v základní studii podány všechny 3 dávky qHPV vakcíny během jednoho roku od zařazení a u kterých nedošlo k velkým odchylkám od protokolu studie, před první dávkou byli séronegativní na relevantní typy HPV (typy 6, 11, 16 a 18). Subjekty ve věku 16 let a starší při zařazení do základní studie byly od doby před podáním 1. dávky do uplynutí jednoho měsíce od podání 3. dávky (7. měsíc) PCR negativní na relevantní typy HPV.

Účinnost u žen ve věku 16 až 26 let (n = 20 541) proti CIN2/3, AIS a cervikálním karcinómům spojeným s HPV typu 16 a 18 byla 98,2 % (95% CI: 93,5; 99,8) na základě následného sledování po dobu až 4 roky (medián 3,6 roku), účinnost proti onemocněním spojeným s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 byla 96,0 % (95% CI: 92,3; 98,2) pro CIN nebo AIS, 100 % (95% CI: 67,2; 100) pro VIN 2/3, 100 % (95% CI: 55,4; 100) pro VaIN 2/3 a 99,0 % (95% CI: 96,2; 99,9) pro genitální bradavice.

U žen ve věku 24 až 45 let (n = 3 817) byla účinnost proti perzistentní infekci, genitálním bradavicím, vulválním a vaginálním lézím, CIN jakéhokoliv stupně, AIS a cervikálním karcinómům souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16 a 18 88,7 % (95% interval spolehlivosti: 78,1; 94,8).

U mužů ve věku 16 až 26 let (n = 4 055) byla účinnost proti onemocněním způsobeným HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 74,9 % (95% CI: 8,8; 95,4) pro AIN 2/3 (medián trvání následného sledování 2,15 let),

100,0 % (95% CI: -52,1; 100) pro penilní / perineální / perianální intraepiteliální neoplazie (PIN) 1/2/3 a 89,3 % (95% CI: 65,3; 97,9) pro genitální bradavice (medián trvání následného sledování 4 roky).

V dlouhodobé, rozšířené, registrační studii, v níž byly sledovány ženy ve věku 16 až 23 let (n = 2 121), nebyly za dobu až přibližně 14 let zaznamenány žádné případy CIN vysokého stupně. V této studii bylo statisticky prokázáno trvání ochrany po dobu přibližně 12 let.

V dlouhodobých rozšířených klinických studiích nebyly pozorovány žádné případy intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně a genitálních bradavic:

- po dobu 10,7 roku u dívek (n = 369) a 10,6 roku u chlapců (n = 326), jimž bylo v době očkování 9 až 15 let (medián doby následného sledování byl 10,0 roku u dívek a 9,9 roku u chlapců)
- po dobu 11,5 roku u mužů (n = 917), kteří byli v době očkování ve věku 16 až 26 let (medián doby následného sledování byl 9,5 roku), a po dobu 10,1 roku u žen (n = 685), které byly v době očkování ve věku 24 až 45 let (medián doby následného sledování byl 8,7 roku).

Interpolace imunogenity z qHPV vakcíny na přípravek Gardasil 9 pro HPV typy 6, 11, 16 a 18

Srovnání přípravku Gardasil 9 a qHPV vakcíny s ohledem na HPV typy 6, 11, 16 a 18 bylo provedeno v populaci žen ve věku 16 až 26 let z Protokolu 001, u dívek ve věku 9 až 15 let z GDS01C/Protokolu 009 a u mužů ve věku 16 až 26 let z GDS07C/Protokolu 020.

Statistická analýza non-inferiority byla provedena v 7. měsíci srovnáním GMT cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 mezi jedinci, kterým byl podán přípravek Gardasil 9, a jedinci, kterým byl podán Gardasil. Imunitní odpovědi, měřeny jako GMT, pro Gardasil 9 nebyly menší než imunitní odpovědi na přípravek Gardasil (tabulka 3). V klinických studiích se 98,2 % až 100 % těch, kteří dostali přípravek Gardasil 9, stalo v 7. měsíci ve všech testovaných skupinách séropozitivními na protilátky proti všem 9 typům obsaženým ve vakcíně. V Protokolu 001 byly geometrické střední hodnoty titerů protilátek proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 u subjektů, jimž byla podána qHPV vakcína nebo Gardasil 9, srovnatelné po dobu alespoň 3,5 roku.

Tabulka 3: Srovnání imunitní odpovědi (na základě cLIA) mezi přípravkem Gardasil 9 a qHPV vakcínou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 v PPI (Per Protocol Immunogenicity)* populaci dívek ve věku 9 až 15 let a u žen a mužů ve věku 16 až 26 let

POPULACE	Gardasil 9		qHPV vakcína		Gardasil 9/ qHPV vakcína	
	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	Poměr GMT	(95% CI) [#]
Protilátky proti HPV 6						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (273)	1 679,4 (1 518,9; 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2; 1 736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (3 993)	893,1 (871,7; 915,1)	6 795 (3 975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Protilátky proti HPV 11						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (273)	1 315,6 (1 183,8; 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2; 1 576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (3 995)	666,3 (649,6; 683,4)	6 795 (3 982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]
Protilátky proti HPV 16						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (276)	6 739,5 (6 134,5; 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8; 7 625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (4 032)	3 131,1 (3 057,1; 3 206,9)	6 795 (4 062)	3 156,6 (3 082,3; 3 232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (234)	3 924,1 (3 513,8; 4 382,3)	251 (237)	3 787,9 (3 378,4; 4 247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Protilátky proti HPV 18						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (276)	1 956,6 (1 737,3; 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2; 2 057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (4 539)	804,6 (782,7; 827,1)	6 795 (4 541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (234)	884,3 (766,4; 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

*PPI populace sestávala z jedinců, kteří obdrželi všechny tři dávky očkování v předem stanovených časových rozmezích, neměli větší odchylky od protokolu studie, dodrželi předem stanovená kritéria pro rozestup návštěv v 6. a 7. měsíci, byli séronegativní k příslušnému (příslušným) HPV typu (typům) (typy 6, 11, 16 a 18) a ženy ve věku 16 až 26 let byly PCR negativní na příslušný(é) typ(y) HPV před 1. dávkou až 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc).

[§]mMU = milli-Merck units

[¶]Hodnota p <0,001.

[#]Pro prokázání non-inferiority bylo třeba, aby dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro poměr GMT byla vyšší než 0,67.

CI = interval spolehlivosti

GMT = geometrické střední hodnoty titrů (Geometric Mean Titres)

cLIA = kompetitivní imunologické stanovení na bázi Luminexu (Competitive Luminex Immunoassay)

N = počet jedinců randomizovaných do příslušné očkovací skupiny, kteří dostali nejméně jednu injekci

n = počet jedinců přispívajících k analýze

Studie podporující účinnost přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58

Účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 16 až 26 let byla hodnocena v aktivním komparátorem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii (Protokol 001), která zahrnovala celkem 14 204 žen (Gardasil 9 = 7 099; qHPV vakcína = 7 105). Subjekty byly sledovány 67 měsíců po 3. dávce s mediánem délky sledování 43 měsíců po podání 3. dávky.

Přípravek Gardasil 9 byl účinný v prevenci přetrvávající infekce a onemocnění souvisejících s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 (tabulka 4). Přípravek Gardasil 9 rovněž snižoval incidenci abnormalit Pap testu, cervikálních zákroků a zákroků na vnějších genitáliích (tj. biopsií) a konečných terapeutických zákroků na děložním čípku souvisejících s HPV 31, 33, 45, 52 a 58 (tabulka 4).

Tabulka 4: Analýza účinnosti přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 v PPE[‡] populaci žen ve věku 16 až 26 let

Onemocnění jako cílový ukazatel	Gardasil 9 N = 7099		Kvadrivalentní HPV vakcína N = 7105		% účinnosti** (95% CI)
	n	Počet případů*	n	Počet případů*	
CIN 2/3, AIS, cervikální karcinom, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvální karcinom a vaginální karcinom související s HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN 2 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN 3 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	0	5 943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infekce související s HPV 31, 33, 45, 52, 58 přetrvávající ≥6 měsíců[§]	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infekce související s HPV 31, 33, 45, 52, 58 přetrvávající ≥12 měsíců[¶]	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US HR-HPV pozitivní nebo zhoršená abnormalita Pap[#] související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Konečné terapeutické zákroky na děložním čípku související s HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]PPE populace sestávala z jedinců, kteří obdrželi všechny tři dávky očkování v průběhu 1 roku po zařazení do studie, neměli větší odchylky od protokolu studie, byli před 1. dávkou naivní (PCR negativní a séronegativní) k příslušnému (příslušným) HPV typu (typům) (typy 31, 33, 45, 52 a 58) a kteří byli nadále PCR negativní na příslušný(é) typ(y) HPV 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc).

N = počet jedinců randomizovaných do jednotlivých očkovacích skupin, kteří obdrželi alespoň 1 injekci

n = počet jedinců přispívajících k analýze

[§]Přetrvávající infekce detekovaná ve vzorcích ze dvou nebo více po sobě jdoucích návštěv s 6měsíčním (rozestup návštěv ±1 měsíc) odstupem.

[¶]Přetrvávající infekce detekovaná ve vzorcích ze tří nebo více po sobě jdoucích návštěv s 6měsíčním (rozestup návštěv ±1 měsíc) odstupem.

[#]Papanicolaouův test

CI = interval spolehlivosti

ASC-US = atypické skvamózní buňky nejistého významu

HR = vysoké riziko

* Počet jedinců s nejméně jednou návštěvou v rámci následného pozorování po 7. měsíci

** Subjekty byly sledovány po dobu až 67 měsíců po 3. dávce (medián 43 měsíců po 3. dávce).

^a V PPE populaci nebyly diagnostikovány žádné případy cervikálního karcinomu, VIN 2/3, vulválního a vaginálního karcinomu.

† Kličková excize (LEEP) nebo konizace

Další hodnocení účinnosti přípravku Gardasil 9 proti vakcinačním typům HPV

Jelikož účinnost přípravku Gardasil 9 nemohla být hodnocena proti placebo, byly provedeny následující průzkumné analýzy.

Vyhodnocení účinnosti přípravku Gardasil 9 proti cervikálním onemocněním vysokého stupně způsobeným vakcinačními typy HPV v PPE populaci

Účinnost přípravku Gardasil 9 proti CIN 2 a horším souvisejícím s vakcinačními typy HPV byla v porovnání s qHPV vakcínou 94,4 % (95% interval spolehlivosti: 78,8; 99,0) s 2/5 952 versus 36/5 947 případy. Účinnost přípravku Gardasil 9 proti CIN 3 souvisejícím s vakcinačními typy HPV v porovnání s qHPV vakcínou byla 100 % (95% interval spolehlivosti: 46,3; 100,0) s 0/5 952 versus 8/5 947 případy.

Vliv přípravku Gardasil 9 na cervikální biopsii a konečné terapeutické zákroky související s vakcinačními typy HPV v PPE populaci

Účinnost přípravku Gardasil 9 proti cervikálním biopsiím souvisejícím s vakcinačními typy HPV v porovnání s qHPV vakcínou byla 95,9 % (95% interval spolehlivosti: 92,7; 97,9) s 11/6 016 versus 262/6 018 případy. Účinnost přípravku Gardasil 9 proti konečným terapeutickým zákrokům na děložním čípku (zahrnující kličkovou excizi (LEEP) nebo konizaci) souvisejícím s vakcinačními typy HPV v porovnání s qHPV vakcínou byla 90,7 % (95% interval spolehlivosti: 76,3; 97,0) s 4/6 016 versus 43/6 018 případy.

Studie dlouhodobé účinnosti

Podskupina subjektů je dlouhodobě sledována 10 až 14 let po očkování přípravkem Gardasil 9 s ohledem na bezpečnost, imunogenitu a účinnost proti klinickým onemocněním spojeným s HPV typy obsaženými ve vakcíně.

V dlouhodobých prodlouženích klinických studií podle Protokolů 001 a 002 byla pozorována účinnost v PPE populaci. PPE populace zahrnovala jedince:

- kteří dostali všechny 3 dávky očkování během 1 roku zahrnutí do studie, bez velkých odchylek od protokolu studie,
- kteří byli séronegativní na relevantní vakcinační typy HPV před podáním první dávky, patřili do skupiny žen ve věku 16 až 26 let, byli PCR negativní na relevantní vakcinační typy HPV od doby před podáním první dávky do uplynutí jednoho měsíce po 3. dávce (7. měsíc).

V registrační studii podle Protokolu 001 nebyly u žen (n = 1 448), kterým bylo v době očkování přípravkem Gardasil 9 16 až 26 let, po dobu 9,5 roku po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 6,3 roku) pozorovány žádné případy CIN vysokého stupně související s vakcinačními typy HPV.

V prodloužení studie podle Protokolu 002 nebyly u dívek (n = 872) nebo chlapců (n = 262), kterým bylo 9 až 15 let v době očkování přípravkem Gardasil 9, po dobu 11,0 let po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 10,0 let) u dívek a po dobu 10,6 roku po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 9,9 roku) u chlapců pozorovány žádné případy intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně a genitálních bradavic související s vakcinačními typy HPV. Během studie byly pozorovány míry výskytu 6měsíčních perzistentních infekcí souvisejících s vakcinačními typy HPV 52,4 na 10 000 osoboroků u dívek a 54,6 na 10 000 osoboroků u chlapců. Tyto míry výskytu byly v rozmezí očekávané míry výskytu u očkovaných kohort podobného věku (na základě výsledků z předchozích studií účinnosti vakcíny Gardasil 9 a qHPV vakcíny).

Imunogenita

Minimální titr protilátek proti HPV, který poskytuje ochrannou účinnost, nebyl stanoven.

Imunogenita každého typu HPV byla zhodnocena pomocí typově specifických imunologických testů s využitím typově specifických standardů. V těchto testech byly měřeny protilátky proti neutralizujícím epitopům každého typu HPV. Stupnice pro tyto testy jsou jedinečné pro každý typ HPV, proto srovnání mezi jednotlivými typy a s dalšími testy nejsou vhodná.

Imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9 v 7. měsíci

Imunogenita byla měřena 1) jako procento jedinců, kteří byli séropozitivní na protilátky proti příslušným typům HPV obsaženým ve vakcíně a 2) pomocí geometrických středních hodnot titru (GMT).

Přípravek Gardasil 9 indukoval silnou protilátkovou odpověď na HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, měřeno v 7. měsíci ve studiích podle Protokolu 001, 002, 004, 005, 007 a GDS01C/Protokolu 009. V klinických studiích se v 7. měsíci 99,2 % až 100 % jedinců ve všech testovaných skupinách, kteří dostali přípravek Gardasil 9, stalo séropozitivními na protilátky na všech 9 typů HPV obsažených ve vakcíně. Geometrické střední hodnoty titrů byly vyšší u dívek a u chlapců než u žen ve věku 16 až 26 let a vyšší u chlapců než u dívek a žen. Pozorované geometrické střední hodnoty titrů byly nižší u žen ve věku 27 až 45 let (Protokol 004) než u žen ve věku 16 až 26 let, jak se očekávalo.

Protilátkové odpovědi proti HPV v 7. měsíci byly v kombinované databázi studií imunogenity přípravku Gardasil 9 u dívek/chlapců ve věku 9 až 15 let srovnatelné s protilátkovými odpověďmi proti HPV u žen ve věku 16 až 26 let.

Na základě této interpolace imunogenity je odvozena účinnost přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 15 let.

Ve studii podle Protokolu 003 byly geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti vakcinačním typům HPV v 7. měsíci u chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let (HM) srovnatelné s geometrickými středními hodnotami titrů protilátek proti HPV u dívek a žen ve věku 16 až 26 let. Podobně jako u qHPV vakcíny, byla také pozorována vysoká imunogenita u mužů majících sex s muži, i když byla nižší než u heterosexuálních mužů. Ve studii podle Protokolu 020/GDS07C byly geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV v 7. měsíci u chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let (HM) srovnatelné s geometrickými středními hodnotami titrů protilátek proti HPV u chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let, jimž byla podána qHPV vakcína proti HPV typu 6, 11, 16 a 18. Tyto výsledky podporují účinnost přípravku Gardasil 9 v mužské populaci.

V Protokolu 004 byly geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti vakcinačním typům HPV v 7. měsíci mezi ženami ve věku 27 až 45 let non-inferiorní oproti geometrickým středním hodnotám titrů u žen ve věku 16 až 26 let proti vakcinačním typům HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, a byly v rozmezí 0,66 až 0,73. V post hoc analýze byly geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti vakcinačním typům HPV 6 a 11 0,81 a 0,76. Tyto výsledky podporují účinnost Gardasilu 9 u žen ve věku 27 až 45 let.

Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Gardasil 9

V dlouhodobých prodlouženích klinických studií podle Protokolů 001 a 002 byla pozorována perzistence protilátkové odpovědi

- po dobu alespoň 5 let u žen ve věku 16 až 26 let v době očkování přípravkem Gardasil 9, v závislosti na typu HPV bylo 78 % až 100 % subjektů séropozitivních, nicméně účinnost vakcíny byla u všech subjektů zachována až do konce studie (až 67 měsíců po 3. dávce, medián trvání následného sledování byl 43 měsíců po 3. dávce), bez ohledu na stav séropozitivity na kterýkoli typ HPV obsažený ve vakcíně.
- po dobu alespoň 10 let u chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let v době očkování přípravkem Gardasil 9, v závislosti na typu HPV bylo 81 % až 98 % subjektů séropozitivních.

Důkaz anamnestické odpovědi (imunitní paměť)

Důkaz anamnestické odpovědi se objevil u očkováných žen, které byly před očkováním séropozitivní na příslušný vakcinační typ (příslušné vakcinační typy) HPV. Navíc se u žen (n = 150), které dostaly 3 dávky přípravku Gardasil 9 ve studii podle Protokolu 001 a provokační dávku po 5 letech, projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty GMT protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po 3. dávce.

Podání přípravku Gardasil 9 jedincům dříve očkovaným qHPV vakcínou

Protokol 006 hodnotil imunogenitu přípravku Gardasil 9 u 921 dívek a žen (ve věku 12 až 26 let), které byly předtím očkovány qHPV vakcínou. U subjektů, kterým byl podán přípravek Gardasil 9 poté, co dostali 3 dávky qHPV vakcíny, bylo alespoň 12měsíční rozmezí mezi dokončením očkování qHPV vakcínou a začátkem očkování přípravkem Gardasil 9 v třídávkovém schématu (časový interval se pohyboval mezi přibližně 12 a 36 měsíci).

Séropozitivita na protilátky proti vakcinačním typům HPV se v 7. měsíci u jedinců v PPE populaci, kteří dostali přípravek Gardasil 9, pohybovala od 98,3 % do 100 %. Geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18 byly vyšší než u populace, která předtím nebyla očkována qHPV vakcínou v jiné studii, zatímco geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 byly nižší. Klinický význam těchto pozorování není znám.

Imunogenita u jedinců infikovaných HIV

U jedinců infikovaných HIV nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Gardasil 9.

Studie dokumentující bezpečnost a imunogenitu qHPV vakcíny byla provedena u 126 jedinců infikovaných HIV ve věku od 7 do 12 let s výchozím procentem CD4 \geq 15 a alespoň 3 měsíci trojkombinační antiretrovirové terapie (HAART) u jedinců s procentem CD4 < 25 (z nichž 96 byla aplikována qHPV vakcína). K sérokonverzi proti všem čtyřem antigenům došlo u více než 96 % jedinců. GMT byly poněkud nižší než ty hlášené u jedinců neinfikovaných HIV stejného věku v ostatních studiích. Klinický význam nižší odpovědi není znám. Bezpečnostní profil byl podobný tomu u jedinců neinfikovaných HIV v ostatních studiích. Procento CD4 nebo plazmatická hladina HIV RNA nebyly očkováním ovlivněny.

Imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9 při použití dvoudávkového schématu u jedinců ve věku 9 až 14 let

V Protokolu 010 se po očkování přípravkem Gardasil 9 měřily protilátkové odpovědi na 9 HPV typů u následujících kohort: dívky a chlapci ve věku 9 až 14 let, kterým byly podány 2 dávky v 6měsíčním nebo 12měsíčním intervalu (\pm 1 měsíc); dívky ve věku 9 až 14 let, kterým byly podány 3 dávky (0, 2, 6 měsíců); a ženy ve věku 16 až 26 let, kterým byly podány 3 dávky (0, 2, 6 měsíců).

Jeden měsíc po podání poslední dávky určeného dávkovacího režimu byla séropozitivita na protilátky proti 9 typům HPV obsaženým ve vakcíně zaznamenána u 97,9 % až 100 % subjektů napříč všemi skupinami. GMT byly pro každý z 9 typů HPV vyšší u dívek a chlapců, kterým byly podány 2 dávky přípravku Gardasil 9 (buď v 0. a 6. měsíci, nebo v 0. a 12. měsíci), než u dívek a žen ve věku 16 až 26 let, kterým byly podány 3 dávky přípravku Gardasil 9 (v 0., 2. a 6. měsíci). Na základě této interpolace imunogenity byla vyvozena účinnost dvoudávkového schématu přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let.

V téže studii u dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let byly po měsíci od poslední dávky vakcíny u dvoudávkového schématu u některých typů HPV obsažených ve vakcíně zaznamenány nižší GMT než u třídávkového schématu (tj. HPV typu 18, 31, 45 a 52 při podání v 0. a 6. měsíci a HPV typu 45 při podání v 0. a 12. měsíci). Klinický význam těchto zjištění není znám.

U dívek a chlapců, kterým byly podány 2 dávky v 6měsíčním nebo 12měsíčním intervalu (+/- 1 měsíc) bylo trvání protilátkové odpovědi prokázáno po dobu 36 měsíců. V závislosti na typu HPV bylo 81 % až 99 % dívek a chlapců, kterým byly podány 2 dávky v 6měsíčním intervalu, a 88 % až 100 % dívek a chlapců, kterým byly podány 2 dávky v 12měsíčním intervalu, séropozitivních. V 36. měsíci nebyly GMT dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let, kterým byly podány 2 dávky v 6měsíčním intervalu (+/- 1 měsíc), horší než GMT žen ve věku 16 až 26 let, kterým byly podány 3 dávky přípravku Gardasil 9.

V klinické studii byla perzistence protilátkové odpovědi u dívek ve věku 9 až 13 let, kterým byly podány 2 dávky qHPV vakcíny, prokázána po dobu nejméně 10 let.

Trvání ochrany přípravkem Gardasil 9 podaným v dvoudávkovém schématu nebylo stanoveno.

Těhotenství

Specifické studie s přípravkem Gardasil 9 u těhotných žen nebyly provedeny. qHPV vakcína byla použita jako aktivní kontrola v programu klinického vývoje přípravku Gardasil 9.

V klinickém vývoji přípravku Gardasil 9 2586 žen (1347 ve skupině s přípravkem Gardasil 9 vs. 1239 ve skupině s qHPV vakcínou) uvedlo alespoň jedno těhotenství. Typ anomálií nebo podíl těhotenství s nežádoucím dopadem na jedince, který obdržel přípravek Gardasil 9 nebo qHPV vakcínu, byl srovnatelný a konzistentní s běžnou populací (viz bod 4.6).

Prevence juvenilní rekurentní respirační papilomatózy (RRP) očkováním dívek a žen ve fertilním věku

Juvenilní RRP je způsobena infekcí horních cest dýchacích především HPV typu 6 a 11, získanou vertikálním přenosem (z matky na dítě) během porodu. Pozorovací studie v USA a Austrálii ukázaly, že zavedení kvadrivalentní HPV vakcíny od roku 2006 vedlo k poklesu výskytu juvenilní RRP na úrovni populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, která zahrnovala vyhodnocení jednorázové toxicity a lokální snášenlivosti, neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Podání přípravku Gardasil 9 samicím potkanů nemělo žádný vliv na páření, fertilitu nebo na embryonální/fetální vývoj.

Podání přípravku Gardasil 9 samicím potkanů nemělo žádný vliv na vývoj, chování, reprodukční schopnosti nebo fertilitu potomstva. Protilátky proti všem 9 typům HPV byly v průběhu březosti a laktace přeneseny na potomstvo.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Histidin

Polysorbát 80

Dekahydrát tetraboritanu sodného

Voda pro injekci

Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Gardasil 9 injekční suspenze:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné.

Stabilitní údaje naznačují, že složky vakcíny jsou stabilní po dobu 96 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 40 °C nebo po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu.

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné.

Stabilitní údaje naznačují, že složky vakcíny jsou stabilní po dobu 96 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 40 °C nebo po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Gardasil 9 injekční suspenze

0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (halobutyl) a plastovým odnímatelným víčkem (hliníkový pertl) ve velikosti balení po 1 ks.

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (silikonizovaný bromobutylelastomer potažený přípravkem FluroTec) a krytem hrotu (syntetická směs izoprenu a bromobutylu) ve velikosti balení po 1 ks nebo 10 ks s jehlami nebo ve velikosti balení po 10 ks bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Gardasil 9 injekční suspenze

- Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 0,5ml dávku vakcíny.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekcí, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Vakcína se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka vakcíny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

- Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.
- Vyberte injekční jehlu vhodnou k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacienta a podle jeho hmotnosti.
- V balení s jehlami jsou pro každou injekční stříkačku k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky.
- Připevněte jehlu otočením ve směru hodinových ručiček, dokud není jehla bezpečně připojena na injekční stříkačku. Podejte celou dávku podle standardního postupu.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekcí, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Vakcína se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka vakcíny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. června 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 16. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE>**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM
NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pensylvánie 19486
USA

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

• **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**TEXT NA KRABÍČCE****Jednodávková injekční lahvička, balení po 1 ks****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Gardasil 9 injekční suspenze

9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml):

HPV typi 6 proteinum L1 30 µg

HPV typi 11 a 18 proteinum L1 40 µg

HPV typi 16 proteinum L1 60 µg

HPV typi 31, 33, 45, 52 a 58 proteinum L1 20 µg

adsorbovaný na amorfním síran-hydroxyfosforečnanu hlinitém (0,5 mg Al)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, histidin, polysorbát 80, dekahydrát tetraboritanu sodného, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze

1 injekční lahvička (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1007/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNÍ LAHVIČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Gardasil 9 injekce
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

MSD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**TEXT NA KRABÍČCE****Předplněná injekční stříkačka se 2 jehlami, balení po 1 ks, 10 ks****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml):

HPV typi 6 proteinum L1	30 µg
HPV typi 11 a 18 proteinum L1	40 µg
HPV typi 16 proteinum L1	60 µg
HPV typi 31, 33, 45, 52 a 58 proteinum L1	20 µg

adsorbovaný na amorfním síran-hydroxyfosforečnanu hlinitém (0,5 mg Al).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, histidin, polysorbát 80, dekahydrát tetraboritanu sodného, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) se 2 jehlami

10 předplněných stříkaček (0,5 ml) se 2 jehlami

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
TEXT NA KRABÍČCE
Předplněná injekční stříkačka, balení po 10 ks**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml):

HPV typi 6 proteinum L1	30 µg
HPV typi 11 a 18 proteinum L1	40 µg
HPV typi 16 proteinum L1	60 µg
HPV typi 31, 33, 45, 52 a 58 proteinum L1	20 µg

adsorbovaný na amorfním síran-hydroxyfosforečnanu hlinitém (0,5 mg Al).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, histidin, polysorbát 80, dekahydrát tetraboritanu sodného, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze

10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1007/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
Text na štítku předplněné injekční stříkačky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Gardasil 9 injekce
i.m.
9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

MSD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Gardasil 9 injekční suspenze

9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než budete Vy nebo Vaše dítě očkován(a)(o), protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gardasil 9 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Gardasil 9 podán
3. Jak se přípravek Gardasil 9 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gardasil 9 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gardasil 9 a k čemu se používá

Přípravek Gardasil 9 je vakcína určená dětem a dospívajícím od 9 let a dospělým. Podává se, aby ochránila před onemocněními způsobenými lidským papilomavirem (HPV) typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58.

Tato onemocnění zahrnují předrakovinná poškození a rakovinu ženských pohlavních orgánů (děložního čípku, vnějších pohlavních orgánů a pochvy), předrakovinná poškození a rakovinu řitního otvoru a genitální bradavice u mužů a žen.

Přípravek Gardasil 9 byl studován u mužů ve věku 9 až 26 let a žen ve věku 9 až 45 let.

Přípravek Gardasil 9 chrání proti těm typům HPV, které způsobují většinu těchto onemocnění.

Přípravek Gardasil 9 je určen k prevenci těchto onemocnění. Vakcína se nepoužívá k léčbě onemocnění souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nemá žádný účinek u jedinců, kteří již mají přetrvávající infekci nebo onemocnění související s jakýmkoliv typem HPV obsaženým v této vakcíně. Nicméně u jedinců, kteří jsou již infikováni jedním nebo více typy HPV obsaženými ve vakcíně, může přípravek Gardasil 9 stále poskytovat ochranu proti onemocněním způsobeným jiným typem HPV obsaženým ve vakcíně.

Přípravek Gardasil 9 nemůže způsobit onemocnění související s HPV.

Pokud je jedinec očkován přípravkem Gardasil 9, začne imunitní systém (přirozená obranyschopnost těla) podporovat tvorbu protilátek proti 9 typům HPV, aby pomohl ochránit před onemocněními způsobovanými těmito viry.

Pokud Vy nebo Vaše dítě dostanete první dávku přípravku Gardasil 9, musíte dokončit celé očkovací schéma přípravkem Gardasil 9.

Pokud jste již Vy nebo Vaše dítě dostali HPV vakcínu, zeptejte se svého lékaře, jestli je pro Vás přípravek Gardasil 9 vhodný.

Přípravek Gardasil 9 musí být používán v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Gardasil 9 podán

Nenechte si přípravek Gardasil 9 podat, jestliže Vy nebo Vaše dítě

- jste alergický(á)(é) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou pod „Další složky“ v bodě 6).
- dostanete alergickou reakci poté, co Vám byla podána dávka přípravku Gardasil nebo Silgard (HPV typy 6, 11, 16 a 18) nebo Gardasil 9.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vy nebo Vaše dítě:

- máte poruchu krvácivosti (onemocnění, které způsobuje, že krvácíte více, než je obvyklé), např. hemofilii
- máte oslabený imunitní systém, např. kvůli genetické poruše, infekci HIV nebo léčbě, která působí na Váš imunitní systém
- máte onemocnění s vysokou horečkou. Zvýšená teplota nebo infekce horních cest dýchacích (např. nachlazení) nejsou však důvodem k odkladu očkování.

Po jakémkoliv injekčním podání může dojít k mdlobám, někdy doprovázeným pádem (zejména u dospívajících). Informujte proto svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud u Vás došlo při předchozí injekci k mdlobám.

Stejně jako jiné vakcíny, nemusí přípravek Gardasil 9 plně ochránit všechny, kteří tuto vakcínu dostanou.

Přípravek Gardasil 9 neochrání proti všem typům lidského papilomaviru. Proto se musí nadále používat vhodná opatření proti pohlavně přenosným nemocem.

Očkování nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Pokud jste žena, **musíte nadále dbát pokynů Vašeho lékaře ohledně stěrů z děložního čípku/Pap testů a preventivních a ochranných opatření.**

Jaké další důležité informace byste Vy nebo Vaše dítě měl(a)(o) vědět o přípravku Gardasil 9
Délka trvání ochrany není prozatím známa. Probíhají dlouhodobé studie následného sledování s cílem určit, jestli je nezbytné přeočkování.

Další léčivé přípravky a přípravek Gardasil 9

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a)(o) nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Gardasil 9 může být podán během stejné návštěvy s kombinovanou posilovací dávkou vakcíny obsahující záškrť (d) a tetanus (T) buď s černým kašlem [acelulární, komponentní] (ap) a/nebo poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) do jiného místa injekce (jiná část těla, např. jiná paže nebo noha).

Přípravek Gardasil 9 nemusí mít správný účinek, pokud je podán s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

Hormonální antikoncepce (např. pilulka) nesnižuje ochranu získanou díky přípravku Gardasil 9.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána. Informace ze souboru těhotných žen očkováných vakcínou Gardasil 9 nevykazují vyšší riziko potratů nebo dětí s vrozenými vadami.

Pokud jste však těhotná nebo otěhotníte v průběhu očkování, doporučuje se očkování odložit nebo přerušit, dokud již nebudete těhotná.

Přípravek Gardasil 9 může být podán ženám, které kojí nebo chtějí kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Gardasil 9 může dočasně lehce ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Přípravek Gardasil 9 obsahuje chlorid sodný

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Gardasil 9 podává

Přípravek Gardasil 9 Vám podá Váš lékař injekcí. Přípravek Gardasil 9 je určen pro dospívající a dospělé od 9 let věku.

Pokud Vám je v době první injekce 9 až 14 let včetně

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu:

- první injekce: ve zvolený den
- druhá injekce: 5 až 13 měsíců po první injekci

Pokud se druhá dávka vakcíny podá dříve než 5 měsíců po první dávce, je vždy nutno podat třetí dávku.

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu:

- první injekce: ve zvolený den
- druhá injekce: 2 měsíce po první injekci (ne dříve než jeden měsíc po první dávce)
- třetí injekce: 6 měsíců po první injekci (ne dříve než 3 měsíce po druhé dávce)

Všechny tři dávky se mají podat během 1 roku. Více informací si prosím vyžádejte u svého lékaře.

Pokud Vám je v době první injekce 15 let a více

Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu:

- první injekce: ve zvolený den
- druhá injekce: 2 měsíce po první injekci (ne dříve než jeden měsíc po první dávce)
- třetí injekce: 6 měsíců po první injekci (ne dříve než 3 měsíce po druhé dávce)

Všechny tři dávky se mají podat během 1 roku. Více informací si prosím vyžádejte u svého lékaře.

Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou první dávku přípravku Gardasil 9, dokončili očkovací cyklus přípravkem Gardasil 9.

Přípravek Gardasil 9 Vám bude podán injekcí skrz kůži do svalu (přednostně do svalu horní končetiny nebo do stehna).

Jestliže jste zapomněl(a) na jednu dávku přípravku Gardasil 9

Pokud vynecháte plánovanou injekci, Váš lékař rozhodne, kdy Vám bude podána další dávka.

Je důležité dodržovat pokyny lékaře nebo zdravotní sestry ohledně následujících návštěv pro další dávky. Pokud zapomenete nebo se nemůžete dostavit k lékaři v naplánovaný čas, požádejte svého lékaře o radu. Pokud je Vám podán přípravek Gardasil 9 jako první dávka, k dokončení očkování má být použit přípravek Gardasil 9 a ne jiná HPV vakcína.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití této vakcíny, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky mohou být pozorovány po podání přípravku Gardasil 9:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10): nežádoucí účinky v místě aplikace injekce (bolest, otok a zarudnutí) a bolest hlavy.

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10): nežádoucí účinky v místě aplikace injekce (vznik modřiny a svědění), horečka, vyčerpanost, závrať a nevolnost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 člověka ze 100): otok uzlin (krčních, v podpaží nebo v tříselech), kopřivka, mdloby někdy doprovázené třesem nebo ztuhnutím, zvracení, bolest kloubů, bolestivé svaly, neobvyklá vyčerpanost nebo slabost, zimnice, celkový pocit nepohody.

Vzácné (mohou postihnout až 1 člověka z 1 000): alergické reakce.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit): závažné alergické reakce (anafylaktické reakce).

Pokud byl přípravek Gardasil 9 podán s kombinovanou posilovací vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému kašli [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivovaná] v průběhu jedné návštěvy, vyskytl se častěji otok v místě aplikace injekce.

Byly hlášeny mdloby, někdy doprovázené třesem nebo ztuhnutím. Ačkoliv jsou případy mdlob méně časté, je nutno pacienty sledovat po dobu 15 minut po podání HPV vakcíny.

Dále byly hlášeny následující nežádoucí účinky u přípravků GARDASIL nebo SILGARD a mohou být také pozorovány po podání přípravku GARDASIL 9:

Byly hlášeny alergické reakce. Některé tyto reakce byly závažné. Příznaky mohou zahrnovat potíže s dýcháním a sípot.

Stejně jako u jiných vakcín, nežádoucí účinky, které byly hlášeny během všeobecného používání, zahrnují: svalovou slabost, abnormální pocity, brnění rukou, nohou a horní části těla nebo zmatenost (Guillainův-Barrého syndrom, akutní diseminovaná encefalomyelitida); krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle a kožní infekce v místě aplikace injekce.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gardasil 9 uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gardasil 9 obsahuje

Léčivými látkami jsou: vysoce čištěný neinfekční protein každého z typů lidského papilomaviru (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58)

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani ¹ typi 6 proteinum L1 ^{2,3}	30 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 11 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 16 proteinum L1 ^{2,3}	60 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 18 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 31 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 33 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 45 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 52 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 58 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií

³adsorbovaný na amorfním síran-hydroxyfosforečnanu hlinitém jako adjuvanciu (0,5 miligramu Al)

Amorfní síran-hydroxyfosforečnan hlinitý je ve vakcíně použit jako adjuvans. Adjuvans jsou použita ke zvýšení imunitní odpovědi na vakcínu.

Dalšími pomocnými látkami v injekční suspenzi jsou: chlorid sodný, histidin, polysorbát 80, dekahydrát tetraboritanu sodného, voda pro injekci

Jak přípravek Gardasil 9 vypadá a co obsahuje toto balení

1 dávka přípravku Gardasil 9 injekční suspenze má objem 0,5 ml.

Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.

Přípravek Gardasil 9 je dostupný ve velikosti balení 1 ks.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:Gardasil 9 injekční suspenze:

- Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 0,5ml dávku vakcíny.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Vakcína se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka vakcíny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než budete Vy nebo Vaše dítě očkován(a)(o), protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gardasil 9 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Gardasil 9 podán
3. Jak se přípravek Gardasil 9 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gardasil 9 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gardasil 9 a k čemu se používá

Přípravek Gardasil 9 je vakcína určená dětem a dospívajícím od 9 let a dospělým. Podává se, aby ochránila před onemocněními způsobenými lidským papilomavirem (HPV) typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58.

Tato onemocnění zahrnují předrakovinná poškození a rakovinu ženských pohlavních orgánů (děložního čípku, vnějších pohlavních orgánů a pochvy), předrakovinná poškození a rakovinu řitního otvoru a genitální bradavice u mužů a žen.

Přípravek Gardasil 9 byl studován u mužů ve věku 9 až 26 let a u žen ve věku 9 až 45 let.

Přípravek Gardasil 9 chrání proti těm typům HPV, které způsobují většinu těchto onemocnění.

Přípravek Gardasil 9 je určen k prevenci těchto onemocnění. Vakcína se nepoužívá k léčbě onemocnění souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nemá žádný účinek u jedinců, kteří již mají přetrvávající infekci nebo onemocnění související s jakýmkoliv typem HPV obsaženým v této vakcíně. Nicméně u jedinců, kteří jsou již infikováni jedním nebo více typy HPV obsaženými ve vakcíně, může přípravek Gardasil 9 stále poskytovat ochranu proti onemocněním způsobeným jiným typem HPV obsaženým ve vakcíně.

Přípravek Gardasil 9 nemůže způsobit onemocnění související s HPV.

Pokud je jedinec očkován přípravkem Gardasil 9, začne imunitní systém (přirozená obranyschopnost těla) podporovat tvorbu protilátek proti 9 typům HPV, aby pomohl ochránit před onemocněními způsobovanými těmito viry.

Pokud Vy nebo Vaše dítě dostanete první dávku přípravku Gardasil 9, musíte dokončit celé očkovací schéma přípravkem Gardasil 9.

Pokud jste již Vy nebo Vaše dítě dostali HPV vakcínu, zeptejte se svého lékaře, jestli je pro Vás přípravek Gardasil 9 vhodný.

Přípravek Gardasil 9 musí být používán v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Gardasil 9 podán

Nenechte si přípravek Gardasil 9 podat, jestliže Vy nebo Vaše dítě

- jste alergický(á)(é) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou pod „Další složky“ v bodě 6).
- dostanete alergickou reakci poté, co Vám byla podána dávka přípravku Gardasil nebo Silgard (HPV typy 6, 11, 16 a 18) nebo Gardasil 9.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vy nebo Vaše dítě:

- máte poruchu krvácivosti (onemocnění, které způsobuje, že krvácíte více, než je obvyklé), např. hemofilii
- máte oslabený imunitní systém, např. kvůli genetické poruše, infekci HIV nebo léčbě, která působí na Váš imunitní systém
- máte onemocnění s vysokou horečkou. Zvýšená teplota nebo infekce horních cest dýchacích (např. nachlazení) nejsou však důvodem k odkladu očkování.

Po jakémkoliv injekčním podání může dojít k mdlobám, někdy doprovázeným pádem (zejména u dospívajících). Informujte proto svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud u Vás došlo při předchozí injekci k mdlobám.

Stejně jako jiné vakcíny, nemusí přípravek Gardasil 9 plně ochránit všechny, kteří tuto vakcínu dostanou.

Přípravek Gardasil 9 neochrání proti všem typům lidského papilomaviru. Proto se musí nadále používat vhodná opatření proti pohlavně přenosným nemocem.

Očkování nenahrazuje pravidelné vyšetření děložního čípku. Pokud jste žena, **musíte nadále dbát pokynů Vašeho lékaře ohledně stěrů z děložního čípku/Pap testů a preventivních a ochranných opatření.**

Jaké další důležité informace byste Vy nebo Vaše dítě měl(a)(o) vědět o přípravku Gardasil 9
Délka trvání ochrany není prozatím známa. Probíhají dlouhodobé studie následného sledování s cílem určit, jestli je nezbytné přeočkování.

Další léčivé přípravky a přípravek Gardasil 9

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a)(o) nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Gardasil 9 může být podán během stejné návštěvy s kombinovanou posilovací dávkou vakcíny obsahující záškrť (d) a tetanus (T) buď s černým kašlem [acelulární, komponentní] (ap) a/nebo poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) do jiného místa injekce (jiná část těla, např. jiná paže nebo noha).

Přípravek Gardasil 9 nemusí mít správný účinek, pokud je podán s léčivými přípravky, které potlačují imunitní systém.

Hormonální antikoncepce (např. pilulka) nesnižuje ochranu získanou díky přípravku Gardasil 9.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána. Informace ze souboru těhotných žen očkováných vakcínou Gardasil 9 nevykazují vyšší riziko potratů nebo dětí s vrozenými vadami.

Pokud jste však těhotná nebo otěhotníte v průběhu očkování, doporučuje se očkování odložit nebo přerušit, dokud již nebudete těhotná.

Přípravek Gardasil 9 může být podán ženám, které kojí nebo chtějí kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Gardasil 9 může dočasně lehce ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Přípravek Gardasil 9 obsahuje chlorid sodný

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Gardasil 9 podává

Přípravek Gardasil 9 Vám podá Váš lékař injekcí. Přípravek Gardasil 9 je určen pro dospívající a dospělé od 9 let věku.

Pokud Vám je v době první injekce 9 až 14 let včetně

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu:

- první injekce: ve zvolený den
- druhá injekce: 5 až 13 měsíců po první injekci

Pokud se druhá dávka vakcíny podá dříve než 5 měsíců po první dávce, je vždy nutno podat třetí dávku.

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu:

- první injekce: ve zvolený den
- druhá injekce: 2 měsíce po první injekci (ne dříve než jeden měsíc po první dávce)
- třetí injekce: 6 měsíců po první injekci (ne dříve než 3 měsíce po druhé dávce)

Všechny tři dávky se mají podat během 1 roku. Více informací si prosím vyžádejte u svého lékaře.

Pokud Vám je v době první injekce 15 let a více

Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu:

- první injekce: ve zvolený den
- druhá injekce: 2 měsíce po první injekci (ne dříve než jeden měsíc po první dávce)
- třetí injekce: 6 měsíců po první injekci (ne dříve než 3 měsíce po druhé dávce)

Všechny tři dávky se mají podat během 1 roku. Více informací si prosím vyžádejte u svého lékaře.

Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou první dávku přípravku Gardasil 9, dokončili očkovací cyklus přípravkem Gardasil 9.

Přípravek Gardasil 9 Vám bude podán injekcí skrz kůži do svalu (přednostně do svalu horní končetiny nebo do stehna).

Jestliže jste zapomněl(a) na jednu dávku přípravku Gardasil 9

Pokud vynecháte plánovanou injekci, Váš lékař rozhodne, kdy Vám bude podána další dávka.

Je důležité dodržovat pokyny lékaře nebo zdravotní sestry ohledně následujících návštěv pro další dávky. Pokud zapomenete nebo se nemůžete dostavit k lékaři v naplánovaný čas, požádejte svého lékaře o radu. Pokud je Vám podán přípravek Gardasil 9 jako první dávka, k dokončení očkování má být použit přípravek Gardasil 9 a ne jiná HPV vakcína.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití této vakcíny, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky mohou být pozorovány po podání přípravku Gardasil 9:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 člověka z 10): nežádoucí účinky v místě aplikace injekce (bolest, otok a zarudnutí) a bolest hlavy.

Časté (mohou postihnout až 1 člověka z 10): nežádoucí účinky v místě aplikace injekce (vznik modřiny a svědění), horečka, vyčerpanost, závrať a nevolnost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 člověka ze 100): otok uzlin (krčních, v podpaží nebo v tříselech), kopřivka, mdloby někdy doprovázené třesem nebo ztuhnutím, zvracení, bolest kloubů, bolestivé svaly, neobvyklá vyčerpanost nebo slabost, zimnice, celkový pocit nepohody.

Vzácné (mohou postihnout až 1 člověka z 1 000): alergické reakce.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit): závažné alergické reakce (anafylaktické reakce).

Pokud byl přípravek Gardasil 9 podán s kombinovanou posilovací vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému kašli [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivovaná] v průběhu jedné návštěvy, vyskytl se častěji otok v místě aplikace injekce.

Byly hlášeny mdloby, někdy doprovázené třesem nebo ztuhnutím. Ačkoliv jsou případy mdlob méně časté, je nutno pacienty sledovat po dobu 15 minut po podání HPV vakcíny.

Dále byly hlášeny následující nežádoucí účinky u přípravků GARDASIL nebo SILGARD a mohou být také pozorovány po podání přípravku GARDASIL 9:

Byly hlášeny alergické reakce. Některé tyto reakce byly závažné. Příznaky mohou zahrnovat potíže s dýcháním a sípot.

Stejně jako u jiných vakcín, nežádoucí účinky, které byly hlášeny během všeobecného používání, zahrnují: svalovou slabost, abnormální pocity, brnění rukou, nohou a horní části těla nebo zmatenost (Guillainův-Barrého syndrom, akutní diseminovaná encefalomyelitida); krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle a kožní infekce v místě aplikace injekce.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gardasil 9 uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gardasil 9 obsahuje

Léčivými látkami jsou: vysoce čištěný neinfekční protein každého z typů lidského papilomaviru (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58)

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani ¹ typi 6 proteinum L1 ^{2,3}	30 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 11 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 16 proteinum L1 ^{2,3}	60 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 18 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 31 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 33 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 45 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 52 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typi 58 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií

³adsorbovaný na amorfním síran-hydroxyfosforečnanu hlinitém jako adjuvanciu (0,5 miligramu Al)

Amorfní síran-hydroxyfosforečnan hlinitý je ve vakcíně použit jako adjuvans. Adjuvans jsou použita ke zvýšení imunitní odpovědi na vakcínu.

Dalšími pomocnými látkami v injekční suspenzi jsou: chlorid sodný, histidin, polysorbát 80, dekahydrát tetraboritanu sodného, voda pro injekci

Jak přípravek Gardasil 9 vypadá a co obsahuje toto balení

1 dávka přípravku Gardasil 9 injekční suspenze má objem 0,5 ml.

Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.

Přípravek Gardasil 9 je dostupný ve velikosti balení 1 předplněná stříkačka nebo 10 předplněných stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

България

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

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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme 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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce:

- Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.
- Vyberte injekční jehlu vhodnou k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacienta a podle jeho hmotnosti.
- V balení s jehlami jsou pro každou injekční stříkačku k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky.
- Připevněte jehlu otočením ve směru hodinových ručiček, dokud není jehla bezpečně připojena ke stříkačce. Podejte celou dávku podle standardního postupu.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Vakcína se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka vakcíny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.