

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gardasil 9 injekční suspenze.

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

9valentní očkovací látka 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

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

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 v očkovací látce
- 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 přípravek Gardasil 9, dokončili očkovací schéma přípravkem Gardasil 9 (viz bod 4.4).

Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena.

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

Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 (Gardasil nebo Silgard), dále označovanou jako qHPV očkovací látka, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9 (viz bod 5.1).

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).

Populace žen ve věku ≥ 27 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována (viz bod 5.1).

Způsob podání

Očkovací látku 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. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce.

Pro instrukce k zacházení s očkovací látkou 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

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 očkovacích látek musí být okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky.

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 očkovací látky. 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 očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným.

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

Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Neprokázalo se, že by očkovací látka měla terapeutický účinek. Očkovací látka 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 v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování (viz bod 5.1).

Očkování nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná očkovací látka 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 očkovací látky 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 očkovací látku reagovat.

U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka 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 očkovací látkou proti HPV.

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 očkovacími látkami

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

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9 (viz bod 5.1).

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

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 s přípravkem Gardasil 9. V těchto studiích byla imunogenita očkovací látky 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 očkovací látkou, 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.

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

Klinické studie

Nežádoucí účinky považované za alespoň pravděpodobně související s očkováním byly rozříděny podle četnosti.

Hlášené kategorie četnosti jsou:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky po podání přípravku Gardasil 9, které se v klinických studiích objevily s četností alespoň 1,0 %

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
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

V klinické studii s 1 053 zdravými dospívajícími ve věku 11 až 15 let se ukázalo, že pokud došlo k aplikaci první dávky přípravku Gardasil 9 současně s posilovací dávkou kombinované očkovací látky 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).

Zkušenosti po uvedení na trh

Následující nežádoucí účinky byly spontánně hlášeny během používání qHPV očkovací látky po jejím uvedení na trh a mohou se také vyskytnout v rámci zkušeností s přípravkem Gardasil 9 po jeho uvedení na trh. Zkušenosti s bezpečností qHPV očkovací látky po uvedení na trh jsou relevantní pro přípravek Gardasil 9, protože obě očkovací látky obsahují L1 proteiny 4 stejných HPV typů.

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

Infekce a infestace: celulitida v místě aplikace injekce

Poruchy krve a lymfatického systému: idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, bronchospasmus a kopřivka

Poruchy nervového systému: akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillain Barrého syndrom, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby

Gastrointestinální poruchy: zvracení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace injekce: astenie, zimnice, malátnost

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 očkovací látka. Je vyrobena z vysoce čištěných viru podobných částic hlavního L1 proteinu kapsidy ze 4 stejných typů HPV (6, 11, 16, 18) jako v qHPV očkovací látce Gardasil nebo Silgard a z 5 dalších typů HPV (31, 33, 45, 52, 58). Jako adjuvans je použitý stejný amorfní síran-hydroxyfosforečnan hlinitý jako u qHPV očkovací látky. 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 očkovací látce zahrnující 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:

- 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 očkovací látky 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 očkovací látky.

- 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 a u mužů ve věku 16 až 26 let v porovnání s dívkami a ženami ve věku 16 až 26 let.

Klinické studie s qHPV očkovací látkou

Účinnost u žen a u mužů ve věku 16 až 26 let

Účinnost byla hodnocena v 6 placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených, randomizovaných klinických studiích fáze II a III, do kterých bylo zařazeno 28 413 jedinců (20 541 dívek a žen ve věku 16 až 26 let, 4 055 chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let, 3 817 žen ve věku 24 až 45 let). qHPV očkovací látka byla účinná při redukci incidence cervikálních intraepiteliálních neoplazií (jakéhokoliv stupně včetně CIN 2/3), AIS, genitálních bradavic, VIN 2/3 a VaIN 2/3 souvisejících s HPV typy 6, 11, 16 a 18 obsažených v očkovací látce u těch dívek a žen, které měly negativní PCR a byly séronegativní při zařazení (Tabulka 2). qHPV očkovací látka byla účinná při redukci incidence genitálních bradavic souvisejících s HPV typy 6 a 11 u chlapců a mužů, kteří měli negativní PCR a byli séronegativní při zařazení. Účinnost proti penilním/perineálním/perianálním intraepiteliálním neoplaziím (PIN) stupňů závažnosti 1/2/3 nebo proti penilním/perineálním/perianálním karcinomům nebyla prokázána, protože počet případů byl příliš malý na to, aby bylo dosaženo statistického významnosti (Tabulka 2). qHPV očkovací látka byla účinná při redukci incidence análních intraepiteliálních neoplazií (AIN) 2. a 3. stupně souvisejících s HPV typy 6, 11, 16 a 18 obsaženými v očkovací látce u chlapců a mužů, kteří měli negativní PCR a byli séronegativní při zařazení (Tabulka 2).

Tabulka 2: Analýza účinnosti qHPV očkovací látky v PPE* populaci podle typů HPV v očkovací látce

Onemocnění jako cílový ukazatel	qHPV		Placebo kontrola		% účinnosti (95% interval spolehlivosti - CI)
	n	Počet případů	n	Počet případů	
Dívky a ženy ve věku 16 až 26 let[†]					
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV typu 16 nebo 18**	8 493	2	8 464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) nebo AIS související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7 772	0	7 744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7 772	0	7 744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Genitální bradavice související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7 900	2	7 902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Chlapci a muži ve věku 16 až 26 let					
Externí genitální léze související s HPV 6, 11, 16 nebo 18***	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitální bradavice související s HPV 6, 11, 16 nebo 18***	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18***	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

*PPE populace sestávala z jedinců, kterým byly aplikovány všechny 3 dávky v průběhu 1 roku od zařazení, neměli závažnější odchylky od protokolu studie a byli před 1. dávkou a ještě 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc) HPV naivní (typy 6, 11, 16 a 18) (negativní PCR a séronegativní).

[†]Analýza kombinace studií byla prospektivně plánována a byla tedy použita podobná kritéria pro vstup do studie. n = počet jedinců s alespoň jednou následnou návštěvou po 7. měsíci.

CI = interval spolehlivosti

**Pacienti byli sledováni po dobu až 4 roky (medián 3,6 roku).

***Medián doby následného sledování byl 2,4 roku.

****Medián doby následného sledování byl 2,15 roku.

Účinnost u žen ve věku 24 až 45 let

Účinnost qHPV očkovací látky u žen ve věku 24 až 45 let byla hodnocena v jedné placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (Protokol 019, FUTURE III) zahrnující celkem 3 817 žen.

Účinnost qHPV očkovací látky proti kombinované incidenci perzistentní infekce, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoliv stupně, AIS a cervikálních karcinomů souvisejících s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18, byla v PPE populaci 88,7 % (95% interval spolehlivosti: 78,1; 94,8). Účinnost qHPV očkovací látky proti kombinované incidenci perzistentní infekce, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoliv stupně, AIS a cervikálních karcinomů souvisejících s HPV typy 16 nebo 18 byla 84,7 % (95% interval spolehlivosti: 67,5; 93,7).

Dlouhodobé studie účinnosti

Podskupina jedinců je současně sledována po dobu 10 až 14 let po očkování qHPV očkovací látkou s ohledem na bezpečnost, imunogenitu a ochranu proti klinickým onemocněním souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18.

Perzistence protilátkové odpovědi (po podání 3. dávky) byla pozorována po dobu 10 let u dospívajících, kterým bylo v době očkování 9 až 15 let, 9 let u žen, kterým bylo 16 až 23 let v době očkování, 9,5 roku u mužů ve věku 16 až 26 let v době očkování a 9,5 roku u žen ve věku 24 až 45 let v době očkování.

V dlouhodobé, rozšířené, registrační studii, v níž byly sledovány ženy ve věku 16 až 23 let očkované v základní studii qHPV očkovací látkou (n = 2 084), nebyly během přibližně 12 let zaznamenány žádné případy onemocnění způsobených HPV (CIN vysokého stupně související s typy HPV 6, 11, 16 nebo 18). V této studii bylo statisticky prokázáno trvání ochrany po dobu přibližně 10 let.

V dlouhodobých rozšířeních klinických studií byla sledována ochrana po podání 3. dávky v PPE populaci. PPE populace zahrnovala jedince,

- kterým byly podány všechny 3 dávky očkování během jednoho roku od zařazení a u kterých nedošlo k velkým odchylkám od protokolu studie,
- kteří byli před první dávkou séronegativní na relevantní typy HPV (typy 6, 11, 16 a 18); a 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.

V těchto rozšířeních klinických studií nebyly u subjektů, jimž byla v základní studii podána qHPV očkovací látka, 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)
- 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).

Účinnost u jedinců infikovaných HIV

Studie dokumentující bezpečnost a imunogenitu qHPV očkovací látky byla provedena u 126 jedinců infikovaných HIV ve věku 7 až 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 očkovací látka). 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.

Klinické studie s přípravkem Gardasil 9

Účinnost a/nebo imunogenita přípravku Gardasil 9 byla hodnocena v osmi 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 očkovací látce 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 očkovací látkou (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 a GDS07C/Protokol 020).

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

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 (1 103 heterosexuálních mužů (HM), 313 mužů, kteří mají sex s muži (MSM) a 1 099 žen obdrželo přípravek Gardasil 9).

Protokoly 005 a 007 hodnotily současné podání přípravku Gardasil 9 s rutinně doporučovanými očkovacími látkami 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 očkovací látkou (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 očkovací látku).

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 očkovací látku).

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

Srovnání přípravku Gardasil 9 a qHPV očkovací látky 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 v očkovací látce.

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

POPULACE	Gardasil 9		qHPV očkovací látka		Gardasil 9/ qHPV očkovací látka	
	N (n)	GMT (95% interval spolehlivosti - CI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95% interval spolehlivosti - CI) mMU [§] /ml	Poměr GMT	(95% interval spolehlivosti – 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 Titers)

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 očkovací látka = 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 očkovací látkou 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 očkovací látkou byla 100 % (95% interval spolehlivosti: 46,3; 100,0) s 0/5 952 versus 8/5 947 případy.

Účinnost 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 očkovací látkou 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 očkovací látkou 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 v očkovací látce.

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 = 1 782), kterým bylo v době očkování přípravkem Gardasil 9 16 až 26 let, po dobu 7,6 roku po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 4,4 roku) pozorovány žádné případy CIN vysokého stupně související s vakcinačními typy HPV.

V prodloužení studie podle Protokolu 002 nebyly u dívek (n = 753) nebo chlapců (n = 227), kterým bylo 9 až 15 let v době očkování přípravkem Gardasil 9, po dobu 6,4 roku po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 5,9 roku) pozorovány žádné případy intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně a genitálních bradavic související s vakcinačními typy HPV.

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 v očkovací látce 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, 005, 007 a GDS01C/Protokolu 009 (Tabulka 5). V klinických studiích se v 7. měsíci 99,6 % až 100 % jedinců ve všech testovaných skupinách, kteří dostali přípravek Gardasil 9, stalo séropozitivními na protilátky na všech 9 typů HPV

obsažených v očkovací látce. 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.

Tabulka 5: Souhrn geometrických středních hodnot titrů protilátek proti HPV stanovených pomocí cLIA v 7. měsíci v PPI* populaci

Populace	N	n	GMT (95% interval spolehlivosti - CI) mMU [§] /ml
Protilátky proti HPV typu 6			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 349	1 744,6 (1 684,7; 1 806,7)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 055	2 085,3 (1 984,2; 2 191,6)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 321	893,7 (873,5; 914,3)
Protilátky proti HPV typu 11			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 350	1 289,7 (1 244,3; 1 336,8)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 055	1 469,2 (1 397,7; 1 544,4)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 327	669,3 (653,6; 685,4)
Protilátky proti HPV typu 16			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 405	7 159,9 (6 919,7; 7 408,5)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 076	8 444,9 (8 054,2; 8 854,5)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 361	3 159,0 (3 088,6; 3 231,1)
Protilátky proti HPV typu 18			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 420	2 085,5 (2 002,2; 2 172,3)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 074	2 620,4 (2 474,3; 2 775,2)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 884	809,9 (789,2; 831,1)
Protilátky proti HPV typu 31			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 397	1 883,3 (1 811,3; 1 958,1)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 069	2 173,5 (2 057,0; 2 296,6)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 806	664,8 (647,4; 682,6)
Protilátky proti HPV typu 33			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 418	960,6 (927,5; 994,9)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 076	1 178,6 (1 120,9; 1 239,4)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	5 056	419,2 (409,6; 429,1)
Protilátky proti HPV typu 45			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 430	728,7 (697,6; 761,2)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 079	841,7 (790,0; 896,7)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	5 160	254,1 (247,0; 261,5)
Protilátky proti HPV typu 52			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 426	978,2 (942,8; 1 015,0)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 077	1 062,2 (1 007,2; 1 120,2)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 792	382,4 (373,0; 392,0)
Protilátky proti HPV typu 58			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 397	1 306,0 (1 259,8; 1 354,0)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 072	1 545,8 (1 470,6; 1 624,8)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 818	489,2 (477,5; 501,2)

*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 před 1. dávkou 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

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

CI = interval spolehlivosti

GMT = geometrické střední hodnoty titrů

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

n = počet jedinců přispívajících k analýze

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 očkovací látky, 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 očkovací látka proti HPV typu 6, 11, 16 a 18. Tyto výsledky podporují účinnost přípravku Gardasil 9 v mužské populaci.

U žen ve věku více než 26 let nebyly provedeny žádné studie. U žen ve věku 27 až 45 let se účinnost přípravku Gardasil 9 proti 4 původním typům předpokládá na základě 1) vysoké účinnosti qHPV očkovací látky u žen ve věku 16 až 45 let a 2) srovnatelné imunogenity přípravku Gardasil 9 a qHPV očkovací látky u dívek a žen ve věku 9 až 26 let.

Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Gardasil 9

Perzistence protilátkové odpovědi po absolvování kompletního očkovacího schématu přípravkem Gardasil 9 je studována na podskupině jedinců, kteří budou sledováni po dobu alespoň 10 let po očkování kvůli bezpečnosti, imunogenitě a účinnosti.

U chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let (Protokol 002) byla prokázána perzistence protilátkové odpovědi po dobu alespoň 5 let, v závislosti na typu HPV bylo 90 % až 99 % jedinců séropozitivních.

U žen ve věku 16 až 26 let (Protokol 001) byla prokázána perzistence protilátkové odpovědi po dobu alespoň 5 let, v závislosti na typu HPV bylo 78 % až 100 % jedinců séropozitivních. Účinnost proti jakémukoliv typu HPV obsaženému v očkovací látce přetrvávala u všech jedinců až do konce studie bez ohledu na séropozitivitu (až 67 měsíců po 3. dávce, medián délky následného sledování byl 43 měsíců po podání 3. dávky).

Geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 byly u subjektů, jimž byla podána qHPV očkovací látka nebo Gardasil 9, srovnatelné po dobu alespoň 3,5 roku.

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) v PPI populaci, které dostaly 3 dávky přípravku Gardasil 9 ve studii podle Protokolu 001 a provokační dávku 5 let od začátku vakcinace v prodloužení studie, 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 očkovací látkou

Protokol 006 hodnotil imunogenitu přípravku Gardasil 9 u 921 dívek a žen (ve věku 12 až 26 let), které byly předtím očkovány qHPV očkovací látkou. U subjektů, kterým byl podán přípravek Gardasil 9 poté, co dostali 3 dávky qHPV očkovací látky, bylo alespoň 12měsíční rozmezí mezi dokončením očkování qHPV očkovací látkou 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 očkovací látkou 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.

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 v očkovací látce 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 očkovací látky u dvoudávkového schématu u některých typů HPV obsažených v očkovací látce 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 (\pm 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 (\pm 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 očkovací látky, prokázána po dobu nejméně 5 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 očkovací látka 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 očkovací látkou) uvedlo alespoň jedno těhotenství. Typ anomálií nebo podíl těhotenství s nežádoucím dopadem na jedince, který obdržel přípravek Gardasil 9 nebo qHPV očkovací látku, byl srovnatelný a konzistentní s běžnou populací.

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 očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo 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 očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo 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) se dvěma jehlami ve velikosti balení po 1 ks a 10 ks.

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, očkovací látku zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 0,5ml dávku očkovací látky.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

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, očkovací látku zlikvidujte.
- V balení jsou k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacienta a podle jeho hmotnosti.

- Připevněte jehlu otočením ve směru hodinových ručiček, dokud není jehla bezpečně připojena na injekční stříkačce. Podejte celou dávku podle standardního postupu.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. června 2015

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 Corp.
Stonewall Plant
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia, 22827,
USA

Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania, 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**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném 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 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).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

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 očkovací látka 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 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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francie

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 VACCINS

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 očkovací látka 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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francie

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:

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 očkovací látka 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 VACCINS

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Gardasil 9 injekční suspenze

9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než budete Vy nebo Vaše dítě očkovan(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 očkovací látka 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 a žen ve věku 9 až 26 let.

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

Přípravek Gardasil 9 je určen k prevenci těchto onemocnění. Očkovací látka 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 očkovací látce. Nicméně u jedinců, kteří jsou již infikováni jedním nebo více typy HPV obsaženými v očkovací látce, může přípravek Gardasil 9 stále poskytovat ochranu proti onemocněním způsobeným jinými typy HPV obsaženým v očkovací látce.

Přípravek Gardasil 9 nemůže způsobit onemocnění související s HPV.

Pokud je jedinec očkovan 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 očkovací látku, 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 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 očkovací látky, nemusí přípravek Gardasil 9 plně ochránit všechny, kteří tuto očkovací látku 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 očkovací látky obsahující záškrť (d) a tetanus (T) buď s černým kašlem [acelulární, komponentní] (ap) a/nebo poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky 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, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tato očkovací látka podána.

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, tj. v podstatě je „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 očkovací látky 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 očkovací látka.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny očkovací látky může mít i tato očkovací látka 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

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

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

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 očkovací látky.

Byly hlášeny alergické reakce. Některé tyto reakce byly závažné. Příznaky mohou zahrnovat potíže s dýcháním, sípání, kopřivku a/nebo vyrážku.

Stejně jako u jiných očkovacích látek, nežádoucí účinky, které byly hlášeny během všeobecného používání, zahrnují: otok uzlin (krčních, v podpaždí, v tříselech); svalovou slabost, abnormální pocity, brnění rukou, nohou a horní části těla nebo zmatenost (Guillain-Barrého syndrom, akutní diseminovaná encefalomyelitida); zvracení, bolest kloubů, bolavé svaly, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zimnici, celkový pocit nepohody, krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle a kožní infekce v místě aplikace injekce.

Hlášení nežádoucích účinků

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. 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 očkovací látku mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto očkovací látku 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 adjuvanci (0,5 miligramu Al)

Amorfní aluminium-hydroxy-sulfát je v očkovací látce použit jako adjuvans. Adjuvans jsou použita ke zvýšení imunitní odpovědi na očkovací látku.

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

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 BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32 (0) 27766211)
dpoc_belux@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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.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 VACCINS
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
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
msd-medizin@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
clie@merck.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

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, očkovací látku zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 0,5ml dávku očkovací látky.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

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 očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než budete Vy nebo Vaše dítě očkovan(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 očkovací látka 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 a žen ve věku 9 až 26 let.

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

Přípravek Gardasil 9 je určen k prevenci těchto onemocnění. Očkovací látka 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 očkovací látce. Nicméně u jedinců, kteří jsou již infikováni jedním nebo více typy HPV obsaženými v očkovací látce, může přípravek Gardasil 9 stále poskytovat ochranu proti onemocněním způsobeným jiným typem HPV obsaženým v očkovací látce.

Přípravek Gardasil 9 nemůže způsobit onemocnění související s HPV.

Pokud je jedinec očkovan 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 očkovací látku, 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 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 očkovací látky, nemusí přípravek Gardasil 9 plně ochránit všechny, kteří tuto očkovací látku 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 očkovací látky obsahující záškrť (d) a tetanus (T) buď s černým kašlem [acelulární, komponentní] (ap) a/nebo poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky 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, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tato očkovací látka podána.

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, tj. v podstatě je „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 očkovací látky 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 očkovací látka.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny očkovací látky může mít i tato očkovací látka 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

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

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

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 očkovací látky.

Byly hlášeny alergické reakce. Některé tyto reakce byly závažné. Příznaky mohou zahrnovat potíže s dýcháním, sípání, kopřivku a/nebo vyrážku.

Stejně jako u jiných očkovacích látek, nežádoucí účinky, které byly hlášeny během všeobecného používání, zahrnují: otok uzlin (krčních, v podpaždí, v tříselech); svalovou slabost, abnormální pocity, brnění rukou, nohou a horní části těla nebo zmatenost (Guillain-Barrého syndrom, akutní diseminovaná encefalomyelitida); zvracení, bolest kloubů, bolavé svaly, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zimnici, celkový pocit nepohody, krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle a kožní infekce v místě aplikace injekce.

Hlášení nežádoucích účinků

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. 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 očkovací látku mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto očkovací látku 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 adjuvanci (0,5 miligramu Al)

Amorfní aluminium-hydroxy-sulfát je v očkovací látce použit jako adjuvans. Adjuvans jsou použita ke zvýšení imunitní odpovědi na očkovací látku.

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

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 BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32 (0) 27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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, očkovací látku zlikvidujte.
- V balení jsou k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacienta a podle jeho hmotnosti.
- 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.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

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