

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

¹ pilomavirus = HPV

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

³adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (0,5 miligramu Al)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

Důležité informace o údajích podporujících tuto indikaci 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

Základní očkovací schéma sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné použití alternativního očkovacího schématu, musí být 2. dávka podána alespoň 1 měsíc po první dávce a 3. dávka musí být podána alespoň 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány v průběhu jednoho roku.

Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena.

Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravku Gardasil 9, dokončili 3dávkové očkovací schéma přípravkem Gardasil 9 (viz bod 4.4).

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 intarmuskulární 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.

Instrukce k zacházení s očkovací látkou před podání 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 očkování 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 způsobena 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 karcinomu a cervikálních, vulválních a vaginálních 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 po 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 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 roztrženy 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 11-15 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 hlášeny 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 látky.

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

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 Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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 přípravku Gardasil nebo Silgard a z 5 dalších typů HPV (31, 33, 45, 52, 58). Jako adjuvans je použitý stejný amorfní aluminium-hydroxyfosfát-sulfát 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.

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 a žen ve věku 9 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, 42, 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). qHPV očkovací látka byla účinná při redukcii 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 redukcii 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 statistické významnosti (Tabulka 2). qHPV očkovací látka byla účinná při redukcii 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 typy 16 nebo 18	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) nebo AIS související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Genitální bradavice související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	7900	2	7902	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	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitální bradavice související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18	1394	0	1404	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

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 souvisejícím

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 souvisejícím 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 byla pozorována po dobu 8 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, 6 let u mužů ve věku 16 až 23 let v době očkování a u žen ve věku 24 až 45 let v době očkování.

Klinická ochrana byla pozorována u všech jedinců (včetně těch, kteří byli séronegativní na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18): žádné případy HPV onemocnění nebyly zaznamenány po přibližně 6,9 let dlouhé době pozorování u dívek ve věku 9 až 15 let v době očkování, po 6,5 letech u chlapců ve věku 9 až 15 let v době očkování, po 8 letech u žen ve věku 16 až 23 let v době očkování, po 6 letech u mužů ve věku 16 až 26 let v době očkování a u žen ve věku 24 až 45 let v době očkování.

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. Geometrické střední hodnoty titrů (GMTs) 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 sedmi 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 a GDS01C/Protokol 009).

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/Protokol 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).

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 a u dívek ve věku 9 až 15 let z GDS01C/Protokol 009.

Statistická analýza neinferiority byla provedena v 7. měsíci srovnáním cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV16 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 99,6 % 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 a žen ve věku 9 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						
9 až 15 let věku	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
16 až 26 let věku	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Protilátky proti HPV 11						
9 až 15 let věku	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
16 až 26 let věku	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Protilátky proti HPV 16						
9 až 15 let věku	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1; 1) [¶]
16 až 26 let věku	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Protilátky proti HPV 18						
9 až 15 let věku	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
16 až 26 let věku	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]

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

[§]mMU = milli-Merck units

[¶]Hodnota p <0,001.

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). Jedinci byli sledováni do 54. měsíce s mediánem délky sledování 40 měsíců.

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	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIM3 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infekce související s HPV 31, 33, 45, 52, 58 přetrvávající ≥6 měsíců[§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infekce související s HPV 31, 33, 45, 52, 58 přetrvávající ≥12 měsíců[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US HR-HPV pozitivní nebo zhoršená abnormalita Pap[#] související s HPV 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Konečné terapeutické zákroky na děložním čípku související s HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	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, dodrželi předem stanovená kritéria pro rozestup návštěv v 6. a 7. měsíci, 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 se 6měsíčním (rozestup návštěv ±1 měsíc) odstupem.

[¶]Přetrvávající infekce detekovaná ve vzorcích ze tří nebo více po sobě jdoucích návštěv se 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 54 měsíců po 1. dávce (medián 4 roky)

^a V PPE populaci nebyly diagnostikovány žádné případy cervikálního karcinomu, VIN2/3, vulválního a vaginálního karcinomu

[†] Kličková excize (LEEP) nebo konizace

Další hodnocení účinnosti přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58

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 HPV typy 6,11, 18, 31, 33, 45,52 a 58 v PPE populaci

Účinnost přípravku Gardasil 9 proti CIN 2 a horším souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 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 HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v porovnání s qHPV očkovací látkou byla 100 % (95% interval spolehlivosti: 46,3; 100,0) s 0/5 952 versus 8/5 947 případy.

Vliv přípravku Gardasil 9 na cervikální biopsii a konečné terapeutické zákroky související s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v PPE populaci

Účinnost přípravku Gardasil 9 proti cervikálním biopsiím souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 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 HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 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.

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 napříč všemi studii

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 (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	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
Protilátky proti HPV typu 11			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
Protilátky proti HPV typu 16			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
Protilátky proti HPV typu 18			

dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
Protilátky proti HPV typu 31			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
Protilátky proti HPV typu 33			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
Protilátky proti HPV typu 45			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
Protilátky proti HPV typu 52			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
Protilátky proti HPV typu 58			
dívky ve věku 9 až 15 let	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
ženy ve věku 16 až 26 let	7260	4818	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 rozstup návštěv v 6. a 7. měsíci, byli před 1. dávkou naivní (PCR negativní a séronegativní) k příslušnému (příslušným) HPV typu (typům) (typy 6, 11, 16 a 18) a dívky a ženy ve věku 16 až 26 let byly PCR negativní na příslušný(é) typ(y) HPV 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.

Geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV byly 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. 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 dospívajících ve věku 9 až 15 let byla prokázána perzistence protilátkové odpovědi po dobu alespoň 3 roky, v závislosti na typu HPV bylo 93 % až 99 % jedinců séropozitivních.

U žen ve věku 16 až 26 let byla prokázána perzistence protilátkové odpovědi po dobu alespoň 3,5 roku, v závislosti na typu HPV bylo 78 % až 98 % jedinců séropozitivních. Účinnost proti jakémukoliv typu HPV obsaženému v očkovací látce přetrvávala u všech jedinců až do konce studie bez ohledu na míru.

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 HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 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.

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
L-histidin
Polysorbát 80
Boritan sodný
Voda na 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

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

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, 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 skladovány 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

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

- 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 vizuálně zkontrolujte suspenzi kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Očkovací látku zlikvidujte, pokud jsou přítomné pevné částice a/nebo pokud se změnila barva.
- V balení jsou k dispozici 2 jehly různé délky, vyberte vhodnou jehlu k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacineta a podle jeho váhy.

- Připevněte jehlu otočením ve směru hodinových ručiček, dokud není jehla bezpečně připojena ke stříkačce. Podejte celou dávku standardním způsobem.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltové oblasti horní končetiny nebo do horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se používá tak, jak je dodávána. Je nutno podat celou doporučenou dávku.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1007/002

EU/1/15/1007/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. červen 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/06/2015

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