

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV.

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.
Lichid limpede, cu un precipitat alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gardasil 9 este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor începând cu vârsta de 9 ani împotriva următoarelor afecțiuni cauzate de HPV:

- leziuni premaligne și neoplasme care afectează cervixul, vulva, vaginul și anusul cauzate de tipurile HPV din compoziția vaccinului
- veruci genitale (*Condyloma acuminata*) determinate de tipuri specifice de HPV.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele de susținere ale acestor indicații.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare primară este alcătuită din 3 doze distincte de 0,5 ml, administrate la momentele de timp următoare: 0, 2, 6 luni.

Dacă este necesară o schemă de vaccinare alternativă, a doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Gardasil 9 să completeze schema de vaccinare de 3 doze tot cu Gardasil 9 (vezi pct. 4.4).

Pentru Gardasil 9 nu s-au efectuat studii care să utilizeze o schemă mixtă (interșanjabilitate) de administrare a vaccinurilor HPV.

Subiecților vaccinați anterior cu o schemă de 3 doze de vaccin HPV tetravalent care include tipurile 6, 11, 16 și 18 (Gardasil sau Silgard), denumit în continuare vaccinul HPV-4, li se pot administra 3 doze de Gardasil 9 (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta < 9 ani)

Siguranța și eficacitatea Gardasil 9 la copii cu vârsta sub 9 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Femei cu vârsta ≥ 27 ani

Siguranța și eficacitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta de 27 ani și peste nu au fost studiate (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Locul de injecție preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Gardasil 9 nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic. Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin și soluție.

Pentru instrucțiuni privind manipularea vaccinului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La persoanele care prezintă hipersensibilitate după administrarea anterioară de Gardasil 9 sau Gardasil/Silgard nu trebuie să se administreze ulterior Gardasil 9.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Decizia de a vaccina o persoană trebuie să ia în considerare riscul de expunere anterioară la HPV și potențialul de a avea beneficii ca urmare a vaccinării.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul), uneori însoțită de cădere, poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice cum sunt tulburări de vedere tranzitorii, parestezii și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie urmărite pe o perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea vaccinului. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele diagnosticate cu o boală febrilă acută severă. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum este o infecție ușoară a tractului respirator superior sau febra cu valori mici, nu reprezintă o contraindicație pentru imunizare.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Gardasil 9 să nu asigure protecția tuturor persoanelor vaccinate.

Vaccinul asigură protecție numai împotriva afecțiunilor determinate de tipurile HPV din componența vaccinului (vezi pct. 5.1). De aceea, trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinul este destinat doar pentru utilizare profilactică și nu prezintă niciun efect asupra infecțiilor cu HPV active sau bolii clinice instalate. Nu s-a demonstrat că vaccinul are un efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratamentul neoplasmului cervical, al leziunilor displazice cervicale, vulvare și vaginale de grad înalt sau al verucilor genitale. De asemenea, el nu este indicat pentru prevenirea progresiei altor leziuni deja instalate determinate de HPV.

Gardasil 9 nu previne leziunile determinate de unul dintre tipurile de HPV prezente în vaccin la persoanele infectate cu acel tip de HPV la momentul vaccinării (vezi pct. 5.1).

Vaccinarea nu este un substitut pentru examenul medical cervical periodic, de rutină. Deoarece niciun vaccin nu este 100% eficace, iar Gardasil 9 nu asigură protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente la momentul vaccinării, examenul medical cervical periodic de rutină este extrem de important și trebuie urmate recomandările locale.

Nu există date disponibile privind utilizarea Gardasil 9 la persoanele cu răspuns imun insuficient. Siguranța și imunogenitatea vaccinului HPV-4 au fost evaluate la persoanele cu vârsta cuprinsă între 7 și 12 ani, cunoscute a fi infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca persoanele cu răspuns imun insuficient să nu prezinte răspuns la vaccin, din cauza utilizării unei terapii imunosupresoare puternice, a unui defect genetic, a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau din alte cauze.

Acest vaccin trebuie administrat cu precauție la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare, deoarece la aceste persoane pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare în prezent, pentru a determina durata perioadei de protecție (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține interșanjabilitatea Gardasil 9 cu vaccinuri HPV bivalente sau tetravalente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Siguranța și imunogenitatea la persoane la care s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate de sânge în decurs de 3 luni înainte de vaccinare nu au fost investigate în studii clinice.

Utilizare concomitentă cu alte vaccinuri

Gardasil 9 poate fi administrat concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomielitic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), fără vreo interferență semnificativă cu răspunsul imun prin formare de anticorpi la oricare dintre componentele vreunui vaccin. Această observație se bazează pe rezultatele dintr-un studiu clinic în care un vaccin combinat dTpa-VPI a fost administrat concomitent cu prima doză de Gardasil 9 (vezi pct. 4.8).

Utilizare concomitentă cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, 60,2% dintre adolescentele și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani cărora li s-a administrat Gardasil 9 utilizau contraceptive hormonale în timpul perioadei de vaccinare. Utilizarea contraceptivelor hormonale nu a părut să influențeze răspunsurile imune specifice în funcție de tip la Gardasil 9.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale Gardasil 9 (vezi pct. 5.1).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, aceste date sunt considerate insuficiente pentru a recomanda utilizarea Gardasil 9 în timpul sarcinii. Vaccinarea trebuie amânată până la sfârșitul sarcinii (vezi pct. 5.1).

Alăptarea

Gardasil 9 poate fi utilizat în timpul alăptării.

Un număr total de 92 femei alăptau în timpul perioadei de vaccinare din studiile clinice cu Gardasil 9. În cadrul studiilor, imunogenitatea vaccinului a fost comparabilă între femeile care alăptau și cele care nu alăptau. În plus, profilul reacțiilor adverse la femeile care alăptau a fost comparabil cu cel al femeilor din populația generală de evaluare a siguranței. Nu s-au raportat reacții adverse grave la sugarii alăptați în timpul perioadei de vaccinare.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul Gardasil 9 asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gardasil 9 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” ar putea afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

A. Rezumatul profilului de siguranță

În 7 studii clinice, persoanelor li s-a administrat Gardasil 9 în ziua includerii în studiu și, ulterior, la aproximativ 2 și 6 luni. Siguranța a fost evaluată utilizând fișa de vaccinare (FV) cu supraveghere timp de 14 zile după fiecare administrare Gardasil 9. În total, la 15776 persoane (10495 subiecți cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și 5281 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani la momentul

includerii în studiu) a fost administrat Gardasil 9. Un număr mic de persoane (0,1%) au întrerupt studiul din cauza reacțiilor adverse.

Cele mai frecvente reacții adverse observate la Gardasil 9 au fost reacții adverse la locul de injectare (84,8% dintre persoanele vaccinate, în decurs de 5 zile după oricare dintre administrări) și cefalee (13,2% dintre persoanele vaccinate, în decurs de 15 zile după oricare dintre administrări). Aceste reacții adverse au fost, în general, de intensitate ușoară sau moderată.

B. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Studii clinice

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt raportate astfel:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Tabelul 1: Reacțiile adverse după administrarea Gardasil 9, survenind cu o frecvență de cel puțin 1,0% în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	La nivelul locului de injectare: durere, edem, eritem
	Frecvente	Febră, fatigabilitate, La nivelul locului de injectare: prurit, echimoze

Într-un studiu clinic care a inclus 1053 adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 11-15 ani, administrarea primei doze de Gardasil 9 concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitice [inactivat] a indicat raportarea mai multor cazuri de reacții la nivelul locului de injectare (edem, eritem), cefalee și febră. Diferențele observate au fost $< 10\%$, iar la majoritatea subiecților evenimentele adverse au fost raportate ca fiind de intensitate ușoară până la moderată (vezi pct. 4.5).

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost raportate spontan în timpul utilizării după punerea pe piață a vaccinului HPV-4 și ar putea fi observate și în timpul experienței după punerea pe piață a Gardasil 9. Experiența privind siguranța în timpul utilizării după punerea pe piață a vaccinului HPV-4 este relevantă pentru Gardasil 9, deoarece vaccinurile conțin proteinele L1 HPV pentru 4 dintre aceleași tipuri HPV.

Deoarece aceste evenimente au fost raportate voluntar, datele provenind dintr-o populație de dimensiuni necunoscute, nu este posibil să se estimeze în mod sigur frecvența acestora sau să se stabilească, pentru toate evenimentele, o relație de cauzalitate cu expunerea la vaccin.

Infecții și infestări: celulită la locul injectării.

Tulburări hematologice și limfactice: purpură trombocitopenică idiopatică, limfadenopatie.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice/anafilactoidice.

Tulburări ale sistemului nervos: encefalomielită acută diseminată, sindrom Guillain-Barré, sincopă însoțită uneori de mișcări tonico-clonice.

Tulburări gastro-intestinale: vărsături.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralgie, mialgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie, frisoane, stare generală de rău.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri anti-papilomavirus, codul ATC: J07BM03

Mecanism de acțiune

Gardasil 9 este un vaccin nona-valent (9-valent) recombinant, non-infecțios, adjuvant. Este preparat din particule asemănătoare virusului, înalt purificate (VLP) ale proteinei majore L1 a capsidei celor patru tipuri comune de HPV (6, 11, 16, 18) din componența vaccinului HPV-4 Gardasil sau Silgard și a altor 5 tipuri de HPV (31, 33, 45, 52, 58). Similar vaccinului HPV-4, Gardasil 9 utilizează același sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant. VLP nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Se consideră că eficacitatea vaccinurilor care conțin VLP ale L1 este mediată de apariția unui răspuns imun prin formarea de anticorpi (umoral).

Pe baza studiilor epidemiologice, este de așteptat ca Gardasil 9 să ofere protecție împotriva tipurilor HPV care determină aproximativ: 90% din cazurile de neoplasme cervicale, peste 95% din cazurile de adenocarcinom *in situ* (AIS), 75-85% din cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3), 85-90% din cazurile de neoplasm vulvar determinat de HPV, 90-95% din cazurile de neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN 2/3) determinată de HPV, 80-85% din cazurile de neoplasme vaginale determinate de HPV, 75-85% din cazurile de neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN 2/3) determinată de HPV, 90-95% din cazurile de neoplasm anal determinat de HPV, 85-90% din cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3) determinată de HPV și 90% din cazurile de veruci genitale.

Indicația Gardasil 9 se bazează pe:

- imunogenitatea non-inferioară a Gardasil 9 față de vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani; în consecință, se poate deduce că eficacitatea Gardasil 9 împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 este comparabilă cu cea a vaccinului HPV-4.
- demonstrarea eficacității împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și
- demonstrarea imunogenității non-inferioare față de tipurile HPV din componența vaccinului Gardasil 9 la băieți și fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, comparativ cu fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Studii clinice efectuate cu vaccinul HPV-4

Eficacitatea la femei și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani

Eficacitatea a fost evaluată în 6 studii clinice de fază II și III placebo-controlate, dublu-orb, randomizate, care au evaluat 28413 persoane (20541 fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, 4055 băieți și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani). Vaccinul HPV-4 a fost eficace în reducerea incidenței CIN (de orice grad inclusiv CIN 2/3), a AIS, verucilor genitale, a VIN 2/3 și a VaIN 2/3 determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 din componența vaccinului în cazul fetelor și femeilor care au fost PCR negative și seronegative la momentul inițial (Tabelul 2). Vaccinul HPV-4 a fost eficace în reducerea incidenței verucilor genitale determinate de HPV tipurile 6 și 11 din componența vaccinului în rândul băieților și bărbaților care au fost PCR negativi și seronegativi la momentul inițial. Eficacitatea împotriva neoplaziei peniene/perineale/perianale intraepiteliale (PIN) gradele 1/2/3 sau a neoplasmului penian/perineal/perianal nu a fost demonstrată deoarece numărul de cazuri a fost prea mic pentru a atinge semnificația statistică (Tabelul 2). Vaccinul HPV-4 a fost eficient în reducerea incidenței neoplaziei anale intraepiteliale (AIN) gradele 2 și 3 determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 din componența vaccinului la băieți și bărbați care au fost PCR negativi și seronegativi la momentul inițial (Tabelul 2).

Tabelul 2: Analiza eficacității vaccinului HPV-4 în rândul populației PPE*, pentru tipurile HPV din componența vaccinului

Criterii finale de evaluare a afecțiunii	Vaccinul HPV-4		Control Placebo		% Eficacitate (Î 95%)
	N	Număr de cazuri	N	Număr de cazuri	
Fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani[†]					
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16 sau 18	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) sau AIS determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Veruci genitale determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Băieți și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani					
Leziuni genitale externe determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Veruci genitale determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

*Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin în decurs de 1 an de la includerea în studiu, care nu au avut abateri majore de la protocol și nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1 și timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

[†]Analizele studiilor combinate au fost planificate prospectiv și au inclus utilizarea unor criterii similare de includere în studiu.

N=Număr de persoane cu cel puțin 1 vizită de urmărire după luna 7.

Î=Interval de încredere.

Eficacitatea la femei cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani

Eficacitatea vaccinului HPV-4 la femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (Protocolul 019, FUTURE III) care a inclus un număr total de 3817 femei.

În rândul populației PPE, eficacitatea vaccinului HPV-4 împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, a CIN de orice grad, a AIS și neoplasmelor cervicale determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 a fost de 88,7% (ÎI 95%: 78,1; 94,8). Eficacitatea vaccinului HPV-4 împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, a CIN de orice grad, a AIS și neoplasmelor cervicale determinate de HPV tipurile 16 sau 18 a fost de 84,7% (ÎI 95%: 67,5; 93,7).

Studii privind eficacitatea pe termen lung

Un subgrup de subiecți este în prezent monitorizat timp de 10 până la 14 ani după vaccinarea cu HPV-4 pentru a se determina siguranța, imunogenitatea și protecția împotriva afecțiunilor clinice determinate de HPV tipurile 6/11/16/18.

Persistența răspunsului imun prin formarea de anticorpi a fost observată timp de 8 ani la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani la momentul vaccinării; 9 ani la femei cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani la momentul vaccinării; 6 ani în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani la momentul vaccinării și al femeilor cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani la momentul vaccinării.

Protecția clinică a fost observată la toți subiecții (inclusiv la cei seronegativi anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18): nu s-au observat cazuri de afecțiuni determinate de HPV după o perioadă de monitorizare de aproximativ 6,9 ani în rândul fetelor cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani la momentul vaccinării; 6,5 ani în rândul băieților cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani la momentul vaccinării; 8 ani la femei cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani la momentul vaccinării; 6 ani în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani la momentul vaccinării și al femeilor cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani la momentul vaccinării.

Eficacitatea la subiecți infectați cu HIV

Siguranța și imunogenitatea vaccinului HPV-4 au fost documentate într-un studiu efectuat la 126 subiecți infectați cu HIV cu vârsta cuprinsă între 7-12 ani, cu un procent inițial de celule CD4 ≥ 15 și tratați timp de cel puțin 3 luni cu terapie antiretrovirală înalt activă (HAART) în cazul subiecților cu un procent al CD4 < 25 (dintre care la 96 s-a administrat vaccinul HPV-4). Seroconversia pentru toate cele patru antigene a survenit la mai mult de 96% dintre subiecți. Valorile mediilor geometrice ale titrurilor (MGT) au fost ceva mai mici decât cele raportate la subiecții de aceeași vârstă din alte studii, neinfecțati cu HIV. Relevanța clinică a răspunsului scăzut nu este cunoscută. Profilul de siguranță a fost similar cu cel al subiecților neinfecțati cu HIV din alte studii. Procentul CD4 sau concentrația plasmatică a ARN HIV nu au fost afectate de vaccinare.

Studii clinice efectuate cu vaccinul Gardasil 9

Eficacitatea și/sau imunogenitatea Gardasil 9 au fost evaluate în șapte studii clinice. Studiile clinice care să evalueze eficacitatea Gardasil 9 comparativ cu placebo nu au fost acceptabile deoarece vaccinarea HPV este recomandată și implementată în numeroase țări pentru a oferi protecție împotriva infecției cu HPV și a afecțiunilor cauzate de acesta.

Prin urmare, studiul clinic pivot (Protocolul 001) a evaluat eficacitatea Gardasil 9 utilizând drept comparator vaccinul HPV-4.

Eficacitatea împotriva HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost evaluată în principal utilizând o strategie comparativă care a demonstrat imunogenitatea comparabilă (măsurată prin media geometrice a

titrurilor [MGT]) a Gardasil 9 comparativ cu vaccinul HPV-4 (Protocolul 001 și GDS01C/Protocolul 009).

În studiul pivot cu Protocolul 001, eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 a fost evaluată comparativ cu vaccinul HPV-4 la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (N=14204: la 7099 s-a administrat Gardasil 9; la 7105 s-a administrat vaccinul HPV-4).

Protocolul 002 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (N=3066: 1932 fete; 666 băieți și 468 femei cărora li s-a administrat Gardasil 9).

Protocolul 003 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (1103 bărbați heterosexuali [BH]; 313 bărbați care întrețineau relații sexuale cu bărbați [BSB] și 1099 femei cărora li s-a administrat Gardasil 9).

Protocoalele 005 și 007 au evaluat Gardasil 9 administrat concomitent cu vaccinuri recomandate pentru imunizarea de rutină la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 11 și 15 ani (N=2295).

Protocolul 006 a evaluat administrarea Gardasil 9 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 12 și 26 ani vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4 (N=921; la 615 s-a administrat Gardasil 9 și la 306 s-a administrat placebo).

Studiul GDS01C/Protocolul 009 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (N=600; la 300 s-a administrat Gardasil 9 și la 300 s-a administrat vaccinul HPV-4).

Studiile care susțin eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18

Compararea Gardasil 9 cu vaccinul HPV-4 în privința HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost efectuată în cadrul unei populații de femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani incluse în Protocolul 001 și de fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani incluse în GDS01C/Protocolul 009.

O analiză statistică a non-inferiorității a fost efectuată în luna 7 comparând valorile MGT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18 determinate prin teste imune competitive Luminex (cLIA) între persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 și cele cărora li s-a administrat Gardasil. Răspunsurile imune, determinate prin MGT, corespunzătoare Gardasil 9 au fost non-inferioare răspunsurilor imune pentru Gardasil (Tabelul 3). În studiile clinice, între 99,6% și 100% dintre persoanele din toate grupurile testate cărora li s-a administrat Gardasil 9 au devenit seropozitive pentru anticorpi împotriva tuturor celor 9 tipuri din componența vaccinului până în luna 7.

Tabelul 3: Comparatie între răspunsurile imune (determinate prin cLIA) între Gardasil 9 și vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 în rândul populației PPI*, alcătuită din fete și femei cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani

POPULAȚIA	Gardasil 9		Vaccinul HPV-4		Gardasil 9/ Vaccinul HPV-4	
	N (n)	MGT (Î 95%) mMU ^s /ml	N (n)	MGT (Î 95%) mMU ^s /ml	Raportul MGT	(Î 95%)
Anti-HPV 6						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [†]

POPULAȚIA	Gardasil 9		Vaccinul HPV-4		Gardasil 9/ Vaccinul HPV-4	
	N (n)	MGT (ÎÎ 95%) mMU [§] /ml	N (n)	MGT (ÎÎ 95%) mMU [§] /ml	Raportul MGT	(ÎÎ 95%)
Anti-HPV 11						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Anti-HPV 16						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Anti-HPV 18						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]

*Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea imunogenității (PPI) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele trei doze de vaccin la intervalele de timp predefinite, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, au îndeplinit criteriile predefinite pentru intervalul dintre vizita din Luna 6 și vizita din Luna 7, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1, iar fetele și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani au fost PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

[§]mMU=miliunități Merck.

[¶]valoarea p <0,001.

ÎÎ=Interval de încredere.

MGT=Media geometrică a titrurilor.

cLIA= teste imune competitive Luminex.

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză.

n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză.

Studiile care susțin eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58

Eficacitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu comparator activ, dublu-orb, randomizat (Protocolul 001) care a inclus un număr total de 14204 femei (Gardasil 9 = 7099; vaccinul HPV-4 = 7105). Subiecții au fost monitorizați până în luna 54, cu o durată mediană a perioadei de urmărire de 40 luni.

Gardasil 9 a fost eficace în prevenirea infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 (Tabelul 4). De asemenea, Gardasil 9 a redus incidența rezultatelor anormale ale testului Papanicolau, a procedurilor cervicale și la nivelul organelor genitale externe (de exemplu biopsii) și a procedurilor terapeutice cervicale definitive asociate cu HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 (Tabelul 4).

Tabelul 4: Analiza eficacității Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 în rândul populației PPE[‡] alcătuită din femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Criteriu final de evaluare a afecțiunii	Gardasil 9 N=7099		Vaccinul HPV-4 N=7105		% Eficacitate** (ÎÎ 95%)
	n	Număr de cazuri*	n	Număr de cazuri*	
CIN 2/3, AIS, neoplasm cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, neoplasm vulvar și neoplasm vaginal determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infecție persistentă ≥6 luni determinată de HPV 31, 33, 45, 52, 58[§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infecție persistentă ≥12 luni determinată de HPV 31, 33, 45, 52, 58[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Rezultate citologice anormale de tip ASC-US HPV-HR pozitiv sau rezultate anormale mai grave ale frotiului Papanicolau[#] determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Proceduri terapeutice definitive la nivelul colului uterin determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin în decurs de un an de la includerea în studiu, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 31, 33, 45, 52 și 58) anterior administrării dozei 1 și care au rămas PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză
n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză

[§]Infecție persistentă detectată în probele recoltate cu ocazia a două sau mai multe vizite consecutive efectuate la distanță de 6 luni (interval permis de ±1 lună pentru efectuarea vizitelor).

[¶]Infecție persistentă detectată în probele recoltate cu ocazia a trei sau mai multe vizite consecutive efectuate la distanță de 6 luni (interval permis de ±1 lună pentru efectuarea vizitelor).

[#]test Papanicolau.

ÎÎ=Interval de încredere.

ASC-US=Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată.

HR=Risc înalt

* Număr de persoane cu cel puțin o vizită de urmărire după luna 7

** Subiecții au fost monitorizați timp de până la 54 luni după administrarea dozei 1 (mediana 4 ani)

^aNu s-au diagnosticat cazuri de neoplasm cervical, VIN 2/3, neoplasm vulvar și neoplasm vaginal în rândul populației PPE

[†] Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse (LEEP) sau conizație

Evaluarea suplimentară a eficacității Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58

Deoarece eficacitatea Gardasil 9 nu a putut fi evaluată comparativ cu placebo, s-au efectuat următoarele analize exploratorii.

Evaluarea eficacității Gardasil 9 împotriva afecțiunilor cervicale de grad înalt determinate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 în cadrul PPE

Eficacitatea Gardasil 9 împotriva CIN 2 sau a afecțiunilor cervicale mai grave determinate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 94,4% (Î 95% 78,8; 99,0), cu un raport de 2/5952 față de 36/5947 cazuri. Eficacitatea Gardasil 9 împotriva CIN 3 determinate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 100% (Î 95% 46,3; 100,0), cu un raport de 0/5952 față de 8/5947 cazuri.

Impactul Gardasil 9 asupra biopsiei cervicale și a procedurilor terapeutice definitive asociate cu HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 în cadrul PPE

Eficacitatea Gardasil 9 asupra biopsiei cervicale asociate cu HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 95,9% (Î 95% 92,7; 97,9), cu un raport de 11/6016 față de 262/6018 cazuri. Eficacitatea Gardasil 9 față de procedurile terapeutice cervicale definitive (inclusiv procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse [LEEP] sau conizație) asociate cu HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 90,7% (Î 95% 76,3; 97,0), cu un raport de 4/6016 față de 43/6018 cazuri.

Imunogenitate

Nu s-a determinat titrul minim al anticorpilor anti-HPV care conferă eficacitate protectivă.

Testele imunologice cu standarde specifice în funcție de tipul viral au fost utilizate pentru a evalua imunogenitatea corespunzătoare fiecărui tip HPV din componența vaccinului. Aceste teste au măsurat titrurile de anticorpi împotriva epitopilor neutralizanți pentru fiecare tip HPV. Scalele corespunzătoare acestor teste sunt unice pentru fiecare tip HPV; astfel, comparațiile între tipuri și alte teste sunt inadecvate.

Răspunsul imun la Gardasil 9 în luna 7 în cadrul tuturor studiilor clinice

Imunogenitatea a fost măsurată prin (1) proporția de persoane seropozitive pentru anticorpi împotriva tipului HPV relevant din componența vaccinului și (2) media geometrică a titrurilor (MGT).

Gardasil 9 a indus răspunsuri solide anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 și anti-HPV 58 măsurate în luna 7 (Tabelul 5). În studiile clinice, între 99,6% și 100% dintre persoanele din cadrul tuturor grupurilor testate cărora li s-a administrat Gardasil 9 au prezentat status seropozitiv pentru anticorpi împotriva tuturor celor 9 tipuri din componența vaccinului până în luna 7. Valorile MGT au fost mai mari în cazul fetelor și băieților decât al femeilor cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și mai mari în cazul băieților decât în cazul fetelor și femeilor.

Tabelul 5: Prezentare a rezultatelor privind media geometrică a titrurilor anticorpilor anti-HPV determinate prin cLIA în luna 7 în rândul populației PPI*

Populația	N	n	MGT (Î 95%) mMU[§]/ml
Anti-HPV 6			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-HPV 11			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)

Populația	N	n	MGT (ÎI 95%) mMU^s/ml
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-HPV 16			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
Anti-HPV 18			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-HPV 31			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-HPV 33			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
Anti-HPV 45			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-HPV 52			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-HPV 58			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

*Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea imunogenității (PPI) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele trei doze de vaccin la intervalele de timp predefinite, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, au îndeplinit criteriile predefinite pentru intervalul dintre vizita din Luna 6 și vizita din

Luna 7, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1, iar fetele și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani au fost PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

§mMU=miliunități Merck.

cLIA=teste imune competitive Luminex.

IÎ=Interval de încredere.

MGT=Media geometrică a titrurilor.

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză.

n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză.

Răspunsurile imune anti-HPV în luna 7 în rândul fetelor/băieților cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani au fost comparabile cu răspunsurile anti-HPV în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani în cadrul bazei de date combinate a studiilor de evaluare a imunogenității pentru Gardasil 9.

Pe baza acestei imunogenități comparative, se deduce eficacitatea Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

Valorile MGT de anticorpi anti-HPV în luna 7 în rândul băieților și bărbaților (BH) cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani au fost comparabile cu cele ale MGT de anticorpi anti-HPV în rândul fetelor și femeilor cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani. S-a observat, de asemenea, un nivel înalt de imunogenitate în rândul BSB cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, însă mai mică decât în cazul BH, într-o manieră similară vaccinului HPV-4. Aceste rezultate susțin eficacitatea Gardasil 9 în rândul populației de sex masculin.

Nu s-au efectuat studii la femei cu vârsta peste 26 ani. La femei cu vârsta cuprinsă între 27 și 45 ani, eficacitatea Gardasil 9 pentru cele 4 tipuri originale este anticipată pe baza (1) eficacității mari a vaccinului HPV-4 la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 45 ani și (2) imunogenității comparabile a Gardasil 9 și a vaccinului HPV-4 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani.

Persistența răspunsului imun la Gardasil 9

Persistența răspunsului imun prin formare de anticorpi după încheierea schemei complete de vaccinare cu Gardasil 9 este studiată la un subgrup de persoane care vor fi monitorizate timp de cel puțin 10 ani după vaccinare în vederea evaluării siguranței, imunogenității și eficacității.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani, persistența răspunsului imun prin formare de anticorpi este demonstrată timp de cel puțin 3 ani; în funcție de tipul HPV, între 93 și 99% dintre subiecți au fost seropozitivi.

La femei cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani, persistența răspunsului imun prin formare de anticorpi este demonstrată timp de cel puțin 3,5 ani; în funcție de tipul HPV, 78-98% dintre subiecți au fost seropozitivi. Eficacitatea s-a menținut la toți subiecții până la sfârșitul studiului, indiferent dacă erau sau nu seropozitivi pentru oricare dintre tipurile HPV din componența vaccinului.

Administrarea Gardasil 9 la persoane vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4

Protocolul 006 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la 921 fete și femei (cu vârsta cuprinsă între 12 și 26 ani) care au fost vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4. La subiecții cărora li s-a administrat Gardasil 9 după administrarea a 3 doze de vaccin HPV-4, a existat un interval de cel puțin 12 luni între încheierea schemei de vaccinare cu vaccinul HPV-4 și inițierea schemei de vaccinare cu 3 doze de Gardasil 9 (intervalul de timp a variat între aproximativ 12 și 36 luni).

Statusul seropozitiv la HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 în rândul populației per protocol a variat între 98,3 și 100% până în luna 7 la persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9. Valorile MGT anti-HPV tipurile 6, 11, 16, 18 au fost mai mari decât în rândul persoanelor cărora nu li s-a administrat anterior vaccinul HPV-4 în alte studii, în timp ce valorile MGT anti-HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 au fost mai mici. Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii specifice cu Gardasil 9 la femeile gravide. Vaccinul HPV-4 a fost utilizat cu rol de control activ în cadrul programului de dezvoltare clinică pentru Gardasil 9.

În perioada de dezvoltare clinică a Gardasil 9, la 2586 femei (1347 în grupul la care s-a administrat Gardasil 9, comparativ cu 1239 în grupul la care s-a administrat vaccinul HPV-4) s-a raportat cel puțin o sarcină. La persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 sau vaccinul HPV-4, tipurile de anomalii sau proporția sarcinilor cu un rezultat advers au fost comparabile și concordante cu cele din populația generală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu privind toxicitatea după doze repetate efectuat la șobolan, care a inclus o evaluare a toxicității după o doză unică și a tolerabilității locale, nu a evidențiat niciun risc special pentru om.

Gardasil 9 administrat la femelele de șobolan nu a avut efecte asupra capacității de împerechere, fertilității sau dezvoltării embrio/fetale.

Gardasil 9 administrat la femelele de șobolan nu a avut efecte asupra dezvoltării, comportamentului, capacității de reproducere sau asupra fertilității puilor. Anticorpii împotriva tuturor celor 9 tipuri de HPV au fost transmiși la pui în timpul perioadei de gestație și de lactație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
L-histidină
Polisorbat 80
Borat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Gardasil 9 trebuie administrat cât mai repede posibil după ce a fost scos din frigider.

Datele de stabilitate arată stabilitatea componentelor vaccinului timp de 72 ore în cazul păstrării la temperaturi între 8°C și 25°C sau între 0°C și 2°C. După acest interval, Gardasil 9 trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date au scopul de a oferi recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul variațiilor temporare de temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie într-un flacon (sticlă) cu dop (halobutil) și un capac din plastic detașabil (peste banda circulară din aluminiu) în ambalaj cu 1 doză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacon pentru o singură administrare.

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- A se agita bine înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. A se arunca vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- Se extrage doza de 0,5 ml de vaccin din flaconul unidoză, utilizând un ac și o seringă sterile.
- A se injecta intramuscular (i.m.) imediat, de preferat în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1007/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă într-o seringă preumplută
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV.

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Lichid limpede, cu un precipitat alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gardasil 9 este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor începând cu vârsta de 9 ani împotriva următoarelor afecțiuni cauzate de HPV:

- leziuni premaligne și neoplasme care afectează cervixul, vulva, vaginul și anusul cauzate de tipurile HPV din compoziția vaccinului
- veruci genitale (*Condyloma acuminata*) determinate de tipuri specifice de HPV.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele de susținere ale acestor indicații.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare primară este alcătuită din 3 doze distincte de 0,5 ml, administrate la momentele de timp următoare: 0, 2, 6 luni.

Dacă este necesară o schemă de vaccinare alternativă, a doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Gardasil 9 să completeze schema de vaccinare de 3 doze tot cu Gardasil 9 (vezi pct. 4.4).

Pentru Gardasil 9 nu s-au efectuat studii care să utilizeze o schemă mixtă (interșanjabilitate) de administrare a vaccinurilor HPV.

Subiecților vaccinați anterior cu o schemă de 3 doze de vaccin HPV tetravalent care include tipurile 6, 11, 16 și 18 (Gardasil sau Silgard), denumit în continuare vaccinul HPV-4, li se pot administra 3 doze de Gardasil 9 (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta < 9 ani)

Siguranța și eficacitatea Gardasil 9 la copii cu vârsta sub 9 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Femei cu vârsta ≥ 27 ani

Siguranța și eficacitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta de 27 ani și peste nu au fost studiate (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Locul de injecție preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Gardasil 9 nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic. Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin și soluție.

Pentru instrucțiuni privind manipularea vaccinului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La persoanele care prezintă hipersensibilitate după administrarea anterioară de Gardasil 9 sau Gardasil/Silgard nu trebuie să se administreze ulterior Gardasil 9.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Decizia de a vaccina o persoană trebuie să ia în considerare riscul de expunere anterioară la HPV și potențialul de a avea beneficii ca urmare a vaccinării.

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul), uneori însoțită de cădere, poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice cum sunt tulburări de vedere tranzitorii, parestezii și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie urmărite pe o perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea vaccinului. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele diagnosticate cu o boală febrilă acută severă. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum este o infecție ușoară a tractului respirator superior sau febra cu valori mici, nu reprezintă o contraindicație pentru imunizare.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Gardasil 9 să nu asigure protecția tuturor persoanelor vaccinate.

Vaccinul asigură protecție numai împotriva afecțiunilor determinate de tipurile HPV din componența vaccinului (vezi pct. 5.1). De aceea, trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinul este destinat doar pentru utilizare profilactică și nu prezintă niciun efect asupra infecțiilor cu HPV active sau bolii clinice instalate. Nu s-a demonstrat că vaccinul are un efect terapeutic. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratamentul neoplasmului cervical, al leziunilor displazice cervicale, vulvare și vaginale de grad înalt sau al verucilor genitale. De asemenea, el nu este indicat pentru prevenirea progresiei altor leziuni deja instalate determinate de HPV.

Gardasil 9 nu previne leziunile determinate de unul dintre tipurile de HPV prezente în vaccin la persoanele infectate cu acel tip de HPV la momentul vaccinării (vezi pct. 5.1).

Vaccinarea nu este un substitut pentru examenul medical cervical periodic, de rutină. Deoarece niciun vaccin nu este 100% eficace, iar Gardasil 9 nu asigură protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente la momentul vaccinării, examenul medical cervical periodic de rutină este extrem de important și trebuie urmate recomandările locale.

Nu există date disponibile privind utilizarea Gardasil 9 la persoanele cu răspuns imun insuficient. Siguranța și imunogenitatea vaccinului HPV-4 au fost evaluate la persoanele cu vârsta cuprinsă între 7 și 12 ani, cunoscute a fi infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca persoanele cu răspuns imun insuficient să nu prezinte răspuns la vaccin, din cauza utilizării unei terapii imunosupresoare puternice, a unui defect genetic, a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau din alte cauze.

Acest vaccin trebuie administrat cu precauție la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare, deoarece la aceste persoane pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare în prezent, pentru a determina durata perioadei de protecție (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține interșanjabilitatea Gardasil 9 cu vaccinuri HPV bivalente sau tetravalente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Siguranța și imunogenitatea la persoane la care s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate de sânge în decurs de 3 luni înainte de vaccinare nu au fost investigate în studii clinice.

Utilizare concomitentă cu alte vaccinuri

Gardasil 9 poate fi administrat concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomielitice [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), fără vreo interferență semnificativă cu răspunsul imun prin formare de anticorpi la oricare dintre componentele vreunui vaccin. Această observație se bazează pe rezultatele dintr-un studiu clinic în care un vaccin combinat dTpa-VPI a fost administrat concomitent cu prima doză de Gardasil 9 (vezi pct. 4.8).

Utilizare concomitentă cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, 60,2% dintre adolescentele și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani cărora li s-a administrat Gardasil 9 utilizau contraceptive hormonale în timpul perioadei de vaccinare. Utilizarea contraceptivelor hormonale nu a părut să influențeze răspunsurile imune specifice în funcție de tip la Gardasil 9.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale Gardasil 9 (vezi pct. 5.1).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, aceste date sunt considerate insuficiente pentru a recomanda utilizarea Gardasil 9 în timpul sarcinii. Vaccinarea trebuie amânată până la sfârșitul sarcinii (vezi pct. 5.1).

Alăptarea

Gardasil 9 poate fi utilizat în timpul alăptării.

Un număr total de 92 femei alăptau în timpul perioadei de vaccinare din studiile clinice cu Gardasil 9. În cadrul studiilor, imunogenitatea vaccinului a fost comparabilă între femeile care alăptau și cele care nu alăptau. În plus, profilul reacțiilor adverse la femeile care alăptau a fost comparabil cu cel al femeilor din populația generală de evaluare a siguranței. Nu s-au raportat reacții adverse grave la sugarii alăptați în timpul perioadei de vaccinare.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul Gardasil 9 asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gardasil 9 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” ar putea afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

A. Rezumatul profilului de siguranță

În 7 studii clinice, persoanelor li s-a administrat Gardasil 9 în ziua includerii în studiu și, ulterior, la aproximativ 2 și 6 luni. Siguranța a fost evaluată utilizând fișa de vaccinare (FV) cu supraveghere timp de 14 zile după fiecare administrare Gardasil 9. În total, la 15776 persoane (10495 subiecți cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și 5281 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani la momentul

includerii în studiu) a fost administrat Gardasil 9. Un număr mic de persoane (0,1%) au întrerupt studiul din cauza reacțiilor adverse.

Cele mai frecvente reacții adverse observate la Gardasil 9 au fost reacții adverse la locul de injectare (84,8% dintre persoanele vaccinate, în decurs de 5 zile după oricare dintre administrări) și cefalee (13,2% dintre persoanele vaccinate, în decurs de 15 zile după oricare dintre administrări). Aceste reacții adverse au fost, în general, de intensitate ușoară sau moderată.

B. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Studii clinice

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt raportate astfel:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Tabelul 1: Reacțiile adverse după administrarea Gardasil 9, survenind cu o frecvență de cel puțin 1,0% în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	La nivelul locului de injectare: durere, edem, eritem
	Frecvente	Febră, fatigabilitate, La nivelul locului de injectare: prurit, echimoze

Într-un studiu clinic care a inclus 1053 adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 11-15 ani, administrarea primei doze de Gardasil 9 concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitice [inactivat] a indicat raportarea mai multor cazuri de reacții la nivelul locului de injectare (edem, eritem), cefalee și febră. Diferențele observate au fost $< 10\%$, iar la majoritatea subiecților evenimentele adverse au fost raportate ca fiind de intensitate ușoară până la moderată (vezi pct. 4.5).

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost raportate spontan în timpul utilizării după punerea pe piață a vaccinului HPV-4 și ar putea fi observate și în timpul experienței după punerea pe piață a Gardasil 9. Experiența privind siguranța în timpul utilizării după punerea pe piață a vaccinului HPV-4 este relevantă pentru Gardasil 9, deoarece vaccinurile conțin proteinele L1 HPV pentru 4 dintre aceleași tipuri HPV.

Deoarece aceste evenimente au fost raportate voluntar, datele provenind dintr-o populație de dimensiuni necunoscute, nu este posibil să se estimeze în mod sigur frecvența acestora sau să se stabilească, pentru toate evenimentele, o relație de cauzalitate cu expunerea la vaccin.

Infecții și infestări: celulită la locul injectării.

Tulburări hematologice și limfactice: purpură trombocitopenică idiopatică, limfadenopatie.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice/anafilactoidice.

Tulburări ale sistemului nervos: encefalomielită acută diseminată, sindrom Guillain-Barré, sincopă însoțită uneori de mișcări tonico-clonice.

Tulburări gastro-intestinale: vărsături.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralgie, mialgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie, frisoane, stare generală de rău.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri anti-papilomavirus, codul ATC: J07BM03

Mecanism de acțiune

Gardasil 9 este un vaccin nona-valent (9-valent) recombinant, non-infecțios, adjuvant. Este preparat din particule asemănătoare virusului, înalt purificate (VLP) ale proteinei majore L1 a capsidei celor patru tipuri comune de HPV (6, 11, 16, 18) din componența vaccinului HPV-4 Gardasil sau Silgard și a altor 5 tipuri de HPV (31, 33, 45, 52, 58). Similar vaccinului HPV-4, Gardasil 9 utilizează același sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant. VLP nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Se consideră că eficacitatea vaccinurilor care conțin VLP ale L1 este mediată de apariția unui răspuns imun prin formarea de anticorpi (umoral).

Pe baza studiilor epidemiologice, este de așteptat ca Gardasil 9 să ofere protecție împotriva tipurilor HPV care determină aproximativ: 90% din cazurile de neoplasme cervicale, peste 95% din cazurile de adenocarcinom *in situ* (AIS), 75-85% din cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3), 85-90% din cazurile de neoplasm vulvar determinat de HPV, 90-95% din cazurile de neoplazie vulvară intraepitelială de grad înalt (VIN 2/3) determinată de HPV, 80-85% din cazurile de neoplasme vaginale determinate de HPV, 75-85% din cazurile de neoplazie vaginală intraepitelială de grad înalt (VaIN 2/3) determinată de HPV, 90-95% din cazurile de neoplasm anal determinat de HPV, 85-90% din cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3) determinată de HPV și 90% din cazurile de veruci genitale.

Indicația Gardasil 9 se bazează pe:

- imunogenitatea non-inferioară a Gardasil 9 față de vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani; în consecință, se poate deduce că eficacitatea Gardasil 9 împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 este comparabilă cu cea a vaccinului HPV-4.
- demonstrarea eficacității împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și
- demonstrarea imunogenității non-inferioare față de tipurile HPV din componența vaccinului Gardasil 9 la băieți și fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, comparativ cu fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Studii clinice efectuate cu vaccinul HPV-4

Eficacitatea la femei și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani

Eficacitatea a fost evaluată în 6 studii clinice de fază II și III placebo-controlate, dublu-orb, randomizate, care au evaluat 28413 persoane (20541 fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, 4055 băieți și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani). Vaccinul HPV-4 a fost eficace în reducerea incidenței CIN (de orice grad inclusiv CIN 2/3), a AIS, verucilor genitale, a VIN 2/3 și a VaIN 2/3 determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 din componența vaccinului în cazul fetelor și femeilor care au fost PCR negative și seronegative la momentul inițial (Tabelul 2). Vaccinul HPV-4 a fost eficace în reducerea incidenței verucilor genitale determinate de HPV tipurile 6 și 11 din componența vaccinului în rândul băieților și bărbaților care au fost PCR negativi și seronegativi la momentul inițial. Eficacitatea împotriva neoplaziei peniene/perineale/perianale intraepiteliale (PIN) gradele 1/2/3 sau a neoplasmului penian/perineal/perianal nu a fost demonstrată deoarece numărul de cazuri a fost prea mic pentru a atinge semnificația statistică (Tabelul 2). Vaccinul HPV-4 a fost eficient în reducerea incidenței neoplaziei anale intraepiteliale (AIN) gradele 2 și 3 determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 din componența vaccinului la băieți și bărbați care au fost PCR negativi și seronegativi la momentul inițial (Tabelul 2).

Tabelul 2: Analiza eficacității vaccinului HPV-4 în rândul populației PPE*, pentru tipurile HPV din componența vaccinului

Criterii finale de evaluare a afecțiunii	Vaccinul HPV-4		Control Placebo		% Eficacitate (ÎI 95%)
	N	Număr de cazuri	N	Număr de cazuri	
Fete și femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani[†]					
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16 sau 18	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) sau AIS determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Veruci genitale determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Băieți și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani					
Leziuni genitale externe determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Veruci genitale determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

*Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin în decurs de 1 an de la includerea în studiu, care nu au avut abateri majore de la protocol și nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1 și timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

[†]Analizele studiilor combinate au fost planificate prospectiv și au inclus utilizarea unor criterii similare de includere în studiu.

N=Număr de persoane cu cel puțin 1 vizită de urmărire după luna 7.

ÎI=Interval de încredere.

Eficacitatea la femei cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani

Eficacitatea vaccinului HPV-4 la femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (Protocolul 019, FUTURE III) care a inclus un număr total de 3817 femei.

În rândul populației PPE, eficacitatea vaccinului HPV-4 împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, a CIN de orice grad, a AIS și neoplasmelor cervicale determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 sau 18 a fost de 88,7% (ÎI 95%: 78,1; 94,8). Eficacitatea vaccinului HPV-4 împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, a CIN de orice grad, a AIS și neoplasmelor cervicale determinate de HPV tipurile 16 sau 18 a fost de 84,7% (ÎI 95%: 67,5; 93,7).

Studii privind eficacitatea pe termen lung

Un subgrup de subiecți este în prezent monitorizat timp de 10 până la 14 ani după vaccinarea cu HPV-4 pentru a se determina siguranța, imunogenitatea și protecția împotriva afecțiunilor clinice determinate de HPV tipurile 6/11/16/18.

Persistența răspunsului imun prin formarea de anticorpi a fost observată timp de 8 ani la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani la momentul vaccinării; 9 ani la femei cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani la momentul vaccinării; 6 ani în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani la momentul vaccinării și al femeilor cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani la momentul vaccinării.

Protecția clinică a fost observată la toți subiecții (inclusiv la cei seronegativi anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18): nu s-au observat cazuri de afecțiuni determinate de HPV după o perioadă de monitorizare de aproximativ 6,9 ani în rândul fetelor cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani la momentul vaccinării; 6,5 ani în rândul băieților cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani la momentul vaccinării; 8 ani la femei cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani la momentul vaccinării; 6 ani în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani la momentul vaccinării și al femeilor cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani la momentul vaccinării.

Eficacitatea la subiecți infectați cu HIV

Siguranța și imunogenitatea vaccinului HPV-4 au fost documentate într-un studiu efectuat la 126 subiecți infectați cu HIV cu vârsta cuprinsă între 7-12 ani, cu un procent inițial de celule CD4 ≥ 15 și tratați timp de cel puțin 3 luni cu terapie antiretrovirală înalt activă (HAART) în cazul subiecților cu un procent al CD4 < 25 (dintre care la 96 s-a administrat vaccinul HPV-4). Seroconversia pentru toate cele patru antigene a survenit la mai mult de 96% dintre subiecți. Valorile mediilor geometrice ale titrurilor (MGT) au fost ceva mai mici decât cele raportate la subiecții de aceeași vârstă din alte studii, neinfecțiați cu HIV. Relevanța clinică a răspunsului scăzut nu este cunoscută. Profilul de siguranță a fost similar cu cel al subiecților neinfecțiați cu HIV din alte studii. Procentul CD4 sau concentrația plasmatică a ARN HIV nu au fost afectate de vaccinare.

Studii clinice efectuate cu vaccinul Gardasil 9

Eficacitatea și/sau imunogenitatea Gardasil 9 au fost evaluate în șapte studii clinice. Studiile clinice care să evalueze eficacitatea Gardasil 9 comparativ cu placebo nu au fost acceptabile deoarece vaccinarea HPV este recomandată și implementată în numeroase țări pentru a oferi protecție împotriva infecției cu HPV și a afecțiunilor cauzate de acesta.

Prin urmare, studiul clinic pivot (Protocolul 001) a evaluat eficacitatea Gardasil 9 utilizând drept comparator vaccinul HPV-4.

Eficacitatea împotriva HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost evaluată în principal utilizând o strategie comparativă care a demonstrat imunogenitatea comparabilă (măsurată prin media geometrice a

titrurilor [MGT]) a Gardasil 9 comparativ cu vaccinul HPV-4 (Protocolul 001 și GDS01C/Protocolul 009).

În studiul pivot cu Protocolul 001, eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 a fost evaluată comparativ cu vaccinul HPV-4 la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (N=14204: la 7099 s-a administrat Gardasil 9; la 7105 s-a administrat vaccinul HPV-4).

Protocolul 002 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (N=3066: 1932 fete; 666 băieți și 468 femei cărora li s-a administrat Gardasil 9).

Protocolul 003 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (1103 bărbați heterosexuali [BH]; 313 bărbați care întrețineau relații sexuale cu bărbați [BSB] și 1099 femei cărora li s-a administrat Gardasil 9).

Protocoalele 005 și 007 au evaluat Gardasil 9 administrat concomitent cu vaccinuri recomandate pentru imunizarea de rutină la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 11 și 15 ani (N=2295).

Protocolul 006 a evaluat administrarea Gardasil 9 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 12 și 26 ani vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4 (N=921; la 615 s-a administrat Gardasil 9 și la 306 s-a administrat placebo).

Studiul GDS01C/Protocolul 009 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (N=600; la 300 s-a administrat Gardasil 9 și la 300 s-a administrat vaccinul HPV-4).

Studiile care susțin eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18

Compararea Gardasil 9 cu vaccinul HPV-4 în privința HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 a fost efectuată în cadrul unei populații de femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani incluse în Protocolul 001 și de fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani incluse în GDS01C/Protocolul 009.

O analiză statistică a non-inferiorității a fost efectuată în luna 7 comparând valorile MGT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18 determinate prin teste imune competitive Luminex (cLIA) între persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 și cele cărora li s-a administrat Gardasil. Răspunsurile imune, determinate prin MGT, corespunzătoare Gardasil 9 au fost non-inferioare răspunsurilor imune pentru Gardasil (Tabelul 3). În studiile clinice, între 99,6% și 100% dintre persoanele din toate grupurile testate cărora li s-a administrat Gardasil 9 au devenit seropozitive pentru anticorpi împotriva tuturor celor 9 tipuri din componența vaccinului până în luna 7.

Tabelul 3: Comparatie între răspunsurile imune (determinate prin cLIA) între Gardasil 9 și vaccinul HPV-4 pentru HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 în rândul populației PPI*, alcătuită din fete și femei cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani

POPULAȚIA	Gardasil 9		Vaccinul HPV-4		Gardasil 9/ Vaccinul HPV-4	
	N (n)	MGT (ÎÎ 95%) mMU ^s /ml	N (n)	MGT (ÎÎ 95%) mMU ^s /ml	Raportul MGT	(ÎÎ 95%)
Anti-HPV 6						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [†]

POPULAȚIA	Gardasil 9		Vaccinul HPV-4		Gardasil 9/ Vaccinul HPV-4	
	N (n)	MGT (ÎÎ 95%) mMU [§] /ml	N (n)	MGT (ÎÎ 95%) mMU [§] /ml	Raportul MGT	(ÎÎ 95%)
Anti-HPV 11						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Anti-HPV 16						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Anti-HPV 18						
Cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]

*Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea imunogenității (PPI) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele trei doze de vaccin la intervalele de timp predefinite, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, au îndeplinit criteriile predefinite pentru intervalul dintre vizita din Luna 6 și vizita din Luna 7, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1, iar fetele și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani au fost PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

[§]mMU=miliunități Merck.

[¶]valoarea p <0,001.

ÎÎ=Interval de încredere.

MGT=Media geometrică a titrurilor.

cLIA= teste imune competitive Luminex.

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză.

n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză.

Studiile care susțin eficacitatea Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58

Eficacitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu comparator activ, dublu-orb, randomizat (Protocolul 001) care a inclus un număr total de 14204 femei (Gardasil 9 = 7099; vaccinul HPV-4 = 7105). Subiecții au fost monitorizați până în luna 54, cu o durată mediană a perioadei de urmărire de 40 luni.

Gardasil 9 a fost eficace în prevenirea infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 (Tabelul 4). De asemenea, Gardasil 9 a redus incidența rezultatelor anormale ale testului Papanicolau, a procedurilor cervicale și la nivelul organelor genitale externe (de exemplu biopsii) și a procedurilor terapeutice cervicale definitive asociate cu HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 (Tabelul 4).

Tabelul 4: Analiza eficacității Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 în rândul populației PPE[‡] alcătuită din femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Criteriu final de evaluare a afecțiunii	Gardasil 9 N=7099		Vaccinul HPV-4 N=7105		% Eficacitate** (ÎÎ 95%)
	n	Număr de cazuri*	n	Număr de cazuri*	
CIN 2/3, AIS, neoplasm cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, neoplasm vulvar și neoplasm vaginal determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infecție persistentă ≥6 luni determinată de HPV 31, 33, 45, 52, 58[§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infecție persistentă ≥12 luni determinată de HPV 31, 33, 45, 52, 58[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Rezultate citologice anormale de tip ASC-US HPV-HR pozitiv sau rezultate anormale mai grave ale frotiului Papanicolau[#] determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Proceduri terapeutice definitive la nivelul colului uterin determinate de HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele 3 doze de vaccin în decurs de un an de la includerea în studiu, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 31, 33, 45, 52 și 58) anterior administrării dozei 1 și care au rămas PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză
n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză

[§]Infecție persistentă detectată în probele recoltate cu ocazia a două sau mai multe vizite consecutive efectuate la distanță de 6 luni (interval permis de ±1 lună pentru efectuarea vizitelor).

[¶]Infecție persistentă detectată în probele recoltate cu ocazia a trei sau mai multe vizite consecutive efectuate la distanță de 6 luni (interval permis de ±1 lună pentru efectuarea vizitelor).

[#]test Papanicolau.

ÎÎ=Interval de încredere.

ASC-US= Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată.

HR=Risc înalt

* Număr de persoane cu cel puțin o vizită de urmărire după luna 7

** Subiecții au fost monitorizați timp de până la 54 luni după administrarea dozei 1 (mediana 4 ani)

^aNu s-au diagnosticat cazuri de neoplasm cervical, VIN 2/3, neoplasm vulvar și neoplasm vaginal în rândul populației PPE

[†] Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse (LEEP) sau conizație

Evaluarea suplimentară a eficacității Gardasil 9 împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58

Deoarece eficacitatea Gardasil 9 nu a putut fi evaluată comparativ cu placebo, s-au efectuat următoarele analize exploratorii.

Evaluarea eficacității Gardasil 9 împotriva afecțiunilor cervicale de grad înalt determinate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 în cadrul PPE

Eficacitatea Gardasil 9 împotriva CIN 2 sau a afecțiunilor cervicale mai grave determinate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 94,4% (Î 95% 78,8; 99,0), cu un raport de 2/5952 față de 36/5947 cazuri. Eficacitatea Gardasil 9 împotriva CIN 3 determinate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 100% (Î 95% 46,3; 100,0), cu un raport de 0/5952 față de 8/5947 cazuri.

Impactul Gardasil 9 asupra biopsiei cervicale și a procedurilor terapeutice definitive asociate cu HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 în cadrul PPE

Eficacitatea Gardasil 9 asupra biopsiei cervicale asociate cu HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 95,9% (Î 95% 92,7; 97,9), cu un raport de 11/6016 față de 262/6018 cazuri. Eficacitatea Gardasil 9 față de procedurile terapeutice cervicale definitive (inclusiv procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse [LEEP] sau conizație) asociate cu HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58, comparativ cu vaccinul HPV-4, a fost de 90,7% (Î 95% 76,3; 97,0), cu un raport de 4/6016 față de 43/6018 cazuri.

Imunogenitate

Nu s-a determinat titrul minim al anticorpilor anti-HPV care conferă eficacitate protectivă.

Testele imunologice cu standarde specifice în funcție de tipul viral au fost utilizate pentru a evalua imunogenitatea corespunzătoare fiecărui tip HPV din componența vaccinului. Aceste teste au măsurat titrurile de anticorpi împotriva epitopilor neutralizanți pentru fiecare tip HPV. Scalele corespunzătoare acestor teste sunt unice pentru fiecare tip HPV; astfel, comparațiile între tipuri și alte teste sunt inadecvate.

Răspunsul imun la Gardasil 9 în luna 7 în cadrul tuturor studiilor clinice

Imunogenitatea a fost măsurată prin (1) proporția de persoane seropozitive pentru anticorpi împotriva tipului HPV relevant din componența vaccinului și (2) media geometrică a titrurilor (MGT).

Gardasil 9 a indus răspunsuri solide anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 și anti-HPV 58 măsurate în luna 7 (Tabelul 5). În studiile clinice, între 99,6% și 100% dintre persoanele din cadrul tuturor grupurilor testate cărora li s-a administrat Gardasil 9 au prezentat status seropozitiv pentru anticorpi împotriva tuturor celor 9 tipuri din componența vaccinului până în luna 7. Valorile MGT au fost mai mari în cazul fetelor și băieților decât al femeilor cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și mai mari în cazul băieților decât în cazul fetelor și femeilor.

Tabelul 5: Prezentare a rezultatelor privind media geometrică a titrurilor anticorpilor anti-HPV determinate prin cLIA în luna 7 în rândul populației PPI*

Populația	N	n	MGT (Î 95%) mMU[§]/ml
Anti-HPV 6			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-HPV 11			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)

Populația	N	n	MGT (ÎI 95%) mMU^s/ml
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-HPV 16			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
Anti-HPV 18			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-HPV 31			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-HPV 33			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
Anti-HPV 45			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-HPV 52			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-HPV 58			
fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

*Populația vaccinată per protocol pentru evaluarea imunogenității (PPI) a fost alcătuită din persoane la care s-au administrat toate cele trei doze de vaccin la intervalele de timp predefinite, nu au avut abateri majore de la protocolul de studiu, au îndeplinit criteriile predefinite pentru intervalul dintre vizita din Luna 6 și vizita din

Luna 7, nu au fost infectate (PCR negative și seronegative) cu tipul(tipurile) relevante de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18) anterior administrării dozei 1, iar fetele și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani au fost PCR negative pentru tipul(tipurile) relevante de HPV timp de până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7).

§mMU=miliunități Merck.

cLIA=teste imune competitive Luminex.

ÎÎ=Interval de încredere.

MGT=Media geometrică a titrurilor.

N= Număr de persoane randomizate în grupul respectiv de vaccinare cărora li s-a administrat cel puțin o doză.

n= Număr de persoane ale căror date au fost incluse în analiză.

Răspunsurile imune anti-HPV în luna 7 în rândul fetelor/băieților cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani au fost comparabile cu răspunsurile anti-HPV în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani în cadrul bazei de date combinate a studiilor de evaluare a imunogenității pentru Gardasil 9.

Pe baza acestei imunogenități comparative, se deduce eficacitatea Gardasil 9 la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

Valorile MGT de anticorpi anti-HPV în luna 7 în rândul băieților și bărbaților (BH) cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani au fost comparabile cu cele ale MGT de anticorpi anti-HPV în rândul fetelor și femeilor cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani. S-a observat, de asemenea, un nivel înalt de imunogenitate în rândul BSB cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, însă mai mică decât în cazul BH, într-o manieră similară vaccinului HPV-4. Aceste rezultate susțin eficacitatea Gardasil 9 în rândul populației de sex masculin.

Nu s-au efectuat studii la femei cu vârsta peste 26 ani. La femei cu vârsta cuprinsă între 27 și 45 ani, eficacitatea Gardasil 9 pentru cele 4 tipuri originale este anticipată pe baza (1) eficacității mari a vaccinului HPV-4 la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 45 ani și (2) imunogenității comparabile a Gardasil 9 și a vaccinului HPV-4 la fete și femei cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani.

Persistența răspunsului imun la Gardasil 9

Persistența răspunsului imun prin formare de anticorpi după încheierea schemei complete de vaccinare cu Gardasil 9 este studiată la un subgrup de persoane care vor fi monitorizate timp de cel puțin 10 ani după vaccinare în vederea evaluării siguranței, imunogenității și eficacității.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani, persistența răspunsului imun prin formare de anticorpi este demonstrată timp de cel puțin 3 ani; în funcție de tipul HPV, între 93 și 99% dintre subiecți au fost seropozitivi.

La femei cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani, persistența răspunsului imun prin formare de anticorpi este demonstrată timp de cel puțin 3,5 ani; în funcție de tipul HPV, 78-98% dintre subiecți au fost seropozitivi. Eficacitatea s-a menținut la toți subiecții până la sfârșitul studiului, indiferent dacă erau sau nu seropozitivi pentru oricare dintre tipurile HPV din componența vaccinului.

Administrarea Gardasil 9 la persoane vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4

Protocolul 006 a evaluat imunogenitatea Gardasil 9 la 921 fete și femei (cu vârsta cuprinsă între 12 și 26 ani) care au fost vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4. La subiecții cărora li s-a administrat Gardasil 9 după administrarea a 3 doze de vaccin HPV-4, a existat un interval de cel puțin 12 luni între încheierea schemei de vaccinare cu vaccinul HPV-4 și inițierea schemei de vaccinare cu 3 doze de Gardasil 9 (intervalul de timp a variat între aproximativ 12 și 36 luni).

Statusul seropozitiv la HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 în rândul populației per protocol a variat între 98,3 și 100% până în luna 7 la persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9. Valorile MGT anti-HPV tipurile 6, 11, 16, 18 au fost mai mari decât în rândul persoanelor cărora nu li s-a administrat anterior vaccinul HPV-4 în alte studii, în timp ce valorile MGT anti-HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 au fost mai mici. Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii specifice cu Gardasil 9 la femeile gravide. Vaccinul HPV-4 a fost utilizat cu rol de control activ în cadrul programului de dezvoltare clinică pentru Gardasil 9.

În perioada de dezvoltare clinică a Gardasil 9, la 2586 femei (1347 în grupul la care s-a administrat Gardasil 9, comparativ cu 1239 în grupul la care s-a administrat vaccinul HPV-4) s-a raportat cel puțin o sarcină. La persoanele cărora li s-a administrat Gardasil 9 sau vaccinul HPV-4, tipurile de anomalii sau proporția sarcinilor cu un rezultat advers au fost comparabile și concordante cu cele din populația generală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu privind toxicitatea după doze repetate efectuat la șobolan, care a inclus o evaluare a toxicității după o doză unică și a tolerabilității locale, nu a evidențiat niciun risc special pentru om.

Gardasil 9 administrat la femelele de șobolan nu a avut efecte asupra capacității de împerechere, fertilității sau dezvoltării embrio/fetale.

Gardasil 9 administrat la femelele de șobolan nu a avut efecte asupra dezvoltării, comportamentului, capacității de reproducere sau asupra fertilității puilor. Anticorpii împotriva tuturor celor 9 tipuri de HPV au fost transmiși la pui în timpul perioadei de gestație și de lactație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
L-histidină
Polisorbat 80
Borat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela. A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Gardasil 9 trebuie administrat cât mai repede posibil după ce a fost scos din frigider.

Datele de stabilitate arată stabilitatea componentelor vaccinului timp de 72 ore în cazul păstrării la temperaturi între 8°C și 25°C sau între 0°C și 2°C. După acest interval, Gardasil 9 trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date au scopul de a oferi recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul variațiilor temporare de temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie într-o seringă preumplută (sticlă) cu piston (cauciuc bromobutil cu înveliș de FluroTec siliconat) și un capac (amestec sintetic izopren-bromobutil) cu două ace, în ambalaje cu 1 sau 10 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- A se agita bine seringă preumplută înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energetic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. A se arunca vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- În ambalaj sunt furnizate două ace de mărimi diferite; se alege acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea intramusculară (i.m.).
- A se atașa acul rotindu-l în direcția acelor de ceasornic, până când acesta se fixează ferm pe seringă. A se administra întreaga doză conform protocolului standard.
- A se injecta intramuscular (i.m.) imediat, de preferat în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Merck Sharp & Dohme Corp.
Stonewall Plant
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia, 22827,
S.U.A.

Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania, 19486,
S.U.A.

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE
Flacon unidoză, ambalaj cu 1 doză**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml):
HPV tip 6, proteina L1 30 µg
HPV tip 11 și 18, proteina L1 40 µg
HPV tip 16, proteina L1 60 µg
HPV tip 31, 33, 45, 52 și 58, proteina L1 20 µg

adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (0,5 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
1 flacon (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1007/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
TEXT ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Gardasil 9
Injectabil
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi Pasteur MSD SNC

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE
Seringă preumplută cu 2 ace, ambalaj cu 1, 10 doze**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil 9 suspensie injectabilă într-o seringă preumplută
Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml):
HPV tip 6, proteina L1 30 µg
HPV tip 11 și 18, proteina L1 40 µg
HPV tip 16, proteina L1 60 µg
HPV tip 31, 33, 45, 52 și 58, proteina L1 20 µg

adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (0,5 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă
1 seringă preumplută (0,5 ml) cu 2 ace
10 seringi preumplute (0,5 ml) cu 2 ace fiecare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringa în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Text etichetă seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Gardasil 9
Injectabil
Vaccin papilomavirus uman 9-valent
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi Pasteur MSD SNC

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Gardasil 9 suspensie injectabilă

Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9
3. Cum se administrează Gardasil 9
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil 9
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează

Gardasil 9 este un vaccin pentru copii și adolescenți începând cu vârsta de 9 ani și pentru adulți. El se administrează pentru a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV) tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58.

Aceste boli includ leziunile precanceroase și cancerul organelor genitale feminine (col uterin, vulvă și vagin), leziunile precanceroase și cancerul anusului și verucile genitale la bărbați și femei.

Gardasil 9 a fost studiat la persoane de sex masculin și feminin cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani.

Gardasil 9 oferă protecție împotriva tipurilor de HPV care provoacă cele mai multe cazuri de astfel de boli.

Gardasil 9 are scopul de a preveni apariția acestor boli. Vaccinul nu este utilizat pentru a trata bolile determinate de HPV. Gardasil 9 nu are niciun efect la persoanele care deja prezintă o infecție persistentă sau boală asociată oricărui tip de HPV din vaccin. Cu toate acestea, la persoanele care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Gardasil 9 poate proteja în continuare împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Gardasil 9 nu poate produce bolile determinate de HPV.

După vaccinarea unei persoane cu Gardasil 9, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) stimulează formarea de anticorpi împotriva celor nouă tipuri de HPV din componența vaccinului, pentru a ajuta la protecția împotriva bolilor cauzate de aceste tipuri virale.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează o primă doză de Gardasil 9, trebuie să încheiați schema completă de vaccinare tot cu Gardasil 9.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat deja un vaccin HPV, discutați cu medicul dumneavoastră dacă Gardasil 9 este potrivit pentru dumneavoastră.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9

Nu trebuie să vi se administreze Gardasil 9 dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți alergic la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6, „celelalte componente”).
- ați prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil sau Silgard (HPV tipurile 6, 11, 16 și 18) sau Gardasil 9.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie;
- aveți un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice, a unei infecții cu HIV sau medicamentelor care influențează sistemul imunitar;
- aveți o boală care se manifestă cu febră mare. Cu toate acestea, o febră ușoară sau o infecție ușoară a tractului respirator superior (de exemplu o răceală) nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Leșinul, uneori însoțit de cădere, poate să apară (mai ales la adolescenți) ca urmare a oricărei injectări cu ac. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Gardasil 9 să nu asigure protecție completă la toate persoanele vaccinate.

Gardasil 9 nu protejează împotriva oricărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinarea nu înlocuiește controlul medical cervical periodic de rutină. Dacă sunteți femeie, **trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/testele Papanicolau, precum și măsurile de prevenire și protecție.**

Ce alte informații importante despre Gardasil 9 trebuie să cunoașteți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel.

Gardasil 9 împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Gardasil 9 poate fi administrat în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), dar în alt loc de injectare (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil 9 să nu aibă un efect optim dacă este administrat în același timp cu medicamente care suprimă sistemul imunitar.

Contraceptivele hormonale (de exemplu comprimatul contraceptiv) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil 9.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Gardasil 9 poate fi administrat femeilor care alăptează sau intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Gardasil 9 poate avea o influență ușoară și temporară asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Gardasil 9 conține clorură de sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se administrează Gardasil 9

Gardasil 9 se administrează prin injectare de către medicul dumneavoastră. Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se vor administra trei doze de vaccin.

Prima injectare: la o dată aleasă.

A doua injectare: ideal, la 2 luni după prima injectare.

A treia injectare: ideal, la 6 luni după prima injectare.

Dacă este necesară o altă schemă de vaccinare, a doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Persoanei vaccinate trebuie să i se administreze toate cele trei doze prevăzute de schema de vaccinare; în caz contrar, este posibil ca persoana vaccinată să nu beneficieze de protecție completă.

Gardasil 9 trebuie administrat sub forma unei injecții efectuate în mușchi, acul trecând prin piele (de preferat în mușchiul din partea superioară a brațului sau coapsei).

Dacă uitați o doză de Gardasil 9

Dacă ați omis o injectare programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia. Atunci când Gardasil 9 vi se administrează ca o primă doză, completarea seriei de vaccinare de 3 doze trebuie să vi se facă tot cu

Gardasil 9 și nu cu alt vaccin HPV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil 9 pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (durere, umflare și înroșire) și durere de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (vânătăi și mâncărimi), febră, oboseală, amețeli și greață.

La administrarea Gardasil 9 în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitice [inactivat], în cursul aceleiași vizite medicale, au existat mai multe cazuri de umflare la nivelul locului de injectare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu GARDASIL sau SILGARD și ar putea fi observate și după administrarea GARDASIL 9:

A fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice. Unele dintre aceste reacții au fost severe. Simptomele pot include dificultate la respirație, respirație șuierătoare, urticarie și/sau erupții trecătoare pe piele.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărire a ganglionilor (gât, axilă sau zona inghinală); slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, picioarelor și părții superioare a corpului sau stare de confuzie (sindromul Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată); vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite, frisoane, senzație generală de rău, sângerări sau vânătăi apărute mai ușor decât în mod normal și infecție a pielii la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gardasil 9

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de

lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gardasil 9

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare dintre tipurile de papilomavirus uman (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58).

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Sulfatul hidroxifosfat amorf de aluminiu este inclus în vaccin ca adjuvant.

Adjuvanții sunt incluși pentru a îmbunătăți răspunsul imun la administrarea vaccinurilor.

Celelalte componente ale suspensiei vaccinului sunt: clorură de sodiu, L-histidină, polisorbitat 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil 9 și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil 9 suspensie injectabilă conține 0,5 ml.

Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Gardasil 9 este disponibil într-un ambalaj cu 1 doză.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Franța

Fabricantul

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Lietuva UAB Merck Sharp & Dohme, Tel: +370 5 2780 247
България Мерк Шарп и Доум България ЕООД, Тел: + 359 2 819 3737	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Česká republika Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel: +420 233 010 111	Magyarország MSD Pharma Hungary Kft, Tel: + 36 1 888 5300
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB, Tlf: +45 23 32 69 29	Malta Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 6224 594-0	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Eesti Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372 6144 200	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 - 1 - 890 34 91 - 14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Polska MSD Polska Sp. z o.o., Tel: +48 22 549 51 00
France Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD SA, Tel: +351.21.470.45.50
Hrvatska Merck Sharp & Dohme d.o.o., Tel: +385 1 66 11 333	România Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L., Tel: +4 021 529 29 00
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Slovenija Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386 1 5204 201
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Slovenská republika Merck Sharp & Dohme s. r. o., Tel: +421 2 58282010
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.09.211	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Κύπρος Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Τηλ: + 800 00 673 (357 22866700)	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Latvija SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371 67364 224	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacon pentru o singură administrare.

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- Agitați bine înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, turbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- Extrageți doza de 0,5 ml de vaccin din flacon, utilizând un ac și o seringă sterile.
- Injectați imediat pe cale intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Gardasil 9 suspensie injectabilă într-o seringă preumplută Vaccin papilomavirus uman 9-valent (Recombinant, adsorbit)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9
3. Cum se administrează Gardasil 9
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil 9
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gardasil 9 și pentru ce se utilizează

Gardasil 9 este un vaccin pentru copii și adolescenți începând cu vârsta de 9 ani și pentru adulți. El se administrează pentru a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV) tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58.

Aceste boli includ leziunile precanceroase și cancerul organelor genitale feminine (col uterin, vulvă și vagin), leziunile precanceroase și cancerul anusului și verucile genitale la bărbați și femei.

Gardasil 9 a fost studiat la persoane de sex masculin și feminin cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani.

Gardasil 9 oferă protecție împotriva tipurilor de HPV care provoacă cele mai multe cazuri de astfel de boli.

Gardasil 9 are scopul de a preveni apariția acestor boli. Vaccinul nu este utilizat pentru a trata bolile determinate de HPV. Gardasil 9 nu are niciun efect la persoanele care deja prezintă o infecție persistentă sau boală asociată oricărui tip de HPV din vaccin. Cu toate acestea, la persoanele care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Gardasil 9 poate proteja în continuare împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Gardasil 9 nu poate produce bolile determinate de HPV.

După vaccinarea unei persoane cu Gardasil 9, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) stimulează formarea de anticorpi împotriva celor nouă tipuri de HPV din componența vaccinului, pentru a ajuta la protecția împotriva bolilor cauzate de aceste tipuri virale.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează o primă doză de Gardasil 9, trebuie să încheiați schema completă de vaccinare tot cu Gardasil 9.

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat deja un vaccin HPV, discutați cu medicul dumneavoastră dacă Gardasil 9 este potrivit pentru dumneavoastră.

Gardasil 9 trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Gardasil 9

Nu trebuie să vi se administreze Gardasil 9 dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți alergic la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6, „celelalte componente”).
- ați prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil sau Silgard (HPV tipurile 6, 11, 16 și 18) sau Gardasil 9.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie;
- aveți un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice, a unei infecții cu HIV sau medicamentelor care influențează sistemul imunitar;
- aveți o boală care se manifestă cu febră mare. Cu toate acestea, o febră ușoară sau o infecție ușoară a tractului respirator superior (de exemplu o răceală) nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Leșinul, uneori însoțit de cădere, poate să apară (mai ales la adolescenți) ca urmare a oricărei injecții cu ac. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Gardasil 9 să nu asigure protecție completă la toate persoanele vaccinate.

Gardasil 9 nu protejează împotriva oricărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinarea nu înlocuiește controlul medical cervical periodic de rutină. Dacă sunteți femeie, **trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/testele Papanicolau, precum și măsurile de prevenire și protecție.**

Ce alte informații importante despre Gardasil 9 trebuie să cunoașteți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel.

Gardasil 9 împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Gardasil 9 poate fi administrat în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomielitice [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), dar în alt loc de injectare (altă parte a corpului dumneavoastră, de exemplu celălalt braț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil 9 să nu aibă un efect optim dacă este administrat în același timp cu medicamente care suprimă sistemul imunitar.

Contraceptivele hormonale (de exemplu comprimatul contraceptiv) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil 9.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Gardasil 9 poate fi administrat femeilor care alăptează sau intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Gardasil 9 poate avea o influență ușoară și temporară asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Gardasil 9 conține clorură de sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se administrează Gardasil 9

Gardasil 9 se administrează prin injectare de către medicul dumneavoastră. Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se vor administra trei doze de vaccin.

Prima injectare: la o dată aleasă.

A doua injectare: ideal, la 2 luni după prima injectare.

A treia injectare: ideal, la 6 luni după prima injectare.

Dacă este necesară o altă schemă de vaccinare, a doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Persoanei vaccinate trebuie să i se administreze toate cele trei doze prevăzute de schema de vaccinare; în caz contrar, este posibil ca persoana vaccinată să nu beneficieze de protecție completă.

Gardasil 9 trebuie administrat sub forma unei injecții efectuate în mușchi, acul trecând prin piele (de preferat în mușchiul din partea superioară a brațului sau coapsei).

Dacă uitați o doză de Gardasil 9

Dacă ați omis o injectare programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia. Atunci când Gardasil 9 vi se administrează ca o primă doză, completarea seriei de vaccinare de 3 doze trebuie să vi se facă tot cu

Gardasil 9 și nu cu alt vaccin HPV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil 9 pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (durere, umflare și înroșire) și durere de cap.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): reacții adverse la locul injectării (vânătăi și mâncărimi), febră, oboseală, amețeli și greață.

La administrarea Gardasil 9 în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomielitice [inactivat], în cursul aceleiași vizite medicale, au existat mai multe cazuri de umflare la nivelul locului de injectare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu GARDASIL sau SILGARD și ar putea fi observate și după administrarea GARDASIL 9:

A fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice. Unele dintre aceste reacții au fost severe. Simptomele pot include dificultate la respirație, respirație șuierătoare, urticarie și/sau erupții trecătoare pe piele.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărire a ganglionilor (gât, axilă sau zona inghinală); slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, picioarelor și părții superioare a corpului sau stare de confuzie (sindromul Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată); vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite, frisoane, senzație generală de rău, sângerări sau vânătăi apărute mai ușor decât în mod normal și infecție a pielii la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gardasil 9

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta seringii, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de

lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gardasil 9

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare dintre tipurile de papilomavirus uman (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58).

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	30 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	60 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 31, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 33, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 45, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 52, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 58, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme

¹Papilomavirus uman = HPV

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,5 miligrame Al).

Sulfatul hidroxifosfat amorf de aluminiu este inclus în vaccin ca adjuvant.

Adjuvanții sunt incluși pentru a îmbunătăți răspunsul imun la administrarea vaccinurilor.

Celelalte componente ale suspensiei vaccinului sunt: clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil 9 și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil 9 suspensie injectabilă conține 0,5 ml.

Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Gardasil 9 este disponibil în ambalaje cu 1 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Franța

Fabricantul

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Lietuva UAB Merck Sharp & Dohme, Tel: +370 5 2780 247
България Мерк Шарп и Доум България ЕООД, Тел: + 359 2 819 3737	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Česká republika Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel: +420 233 010 111	Magyarország MSD Pharma Hungary Kft, Tel: + 36 1 888 5300
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB, Tlf: +45 23 32 69 29	Malta Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 6224 594-0	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Eesti Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372 6144 200	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 - 1 - 890 34 91 - 14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Polska MSD Polska Sp. z o.o., Tel: +48 22 549 51 00
France Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD SA, Tel: +351.21.470.45.50
Hrvatska Merck Sharp & Dohme d.o.o., Tel: +385 1 66 11 333	România Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L., Tel: +4 021 529 29 00
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Slovenija Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386 1 5204 201
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Slovenská republika Merck Sharp & Dohme s. r. o., Tel: +421 2 58282010
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.09.211	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Κύπρος Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Τηλ: + 800 00 673 (357 22866700)	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Latvija SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371 67364 224	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

- Înainte de a fi agitat, Gardasil 9 poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- Agitați bine seringă preumplută înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- În ambalaj sunt furnizate două ace de mărimi diferite; alegeți acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea intramusculară (i.m.).
- Atașați acul rotindu-l în direcția acelor de ceasornic, până când acesta se fixează ferm pe seringă. Administrați întreaga doză conform protocolului standard.
- Injectați imediat pe cale intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.