LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	**✔ Gardasil, injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke sus iru 10x0,5 ml (10x napl.skl.striek.)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D1 - vakcíny eticky nesporné

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie:	**2020-04-14 11:40:14**
Interné číslo záznamu:	**3324**

Registračné informácie:

Aplikačná forma:	**injekčná suspenzia naplnená v injekčnej strie**
Registračné číslo produktu:	**EU/1/06/357/004**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**36828**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLJ07B - Vírusové očkovacie látky**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLJ07BM - Očkovacie látky proti papilomavírusu**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**09/2006**
Cena orientačne [€]:	

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. 1. NÁZOV LIEKU Gardasil 9 injekčná suspenzia. Gardasil 9 injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke. 9-valentná očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu (rekombinantná, adsorbovaná) 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE 1 dávka (0,5 ml) obsahuje približne: L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 6 30 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 11 40 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 16 60 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 18 40 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 31 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 33 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 45 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 52 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 58 20 mikrogramov 1ľudský papilomavírus = HPV. 2L1 proteín vo forme častíc podobných vírusu produkovaný v bunkách kvasiniek (Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (kmeň 1895)) technológiou rekombinantnej DNA. 3adsorbovaný na adjuvans amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,5 miligramu Al). Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1. 3. LIEKOVÁ FORMA Injekčná suspenzia. Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke. Číra tekutina s bielou zrazeninou. 4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1 Terapeutické indikácie Gardasil 9 je určený na aktívnu imunizáciu osôb vo veku od 9 rokov proti nasledujúcim HPV ochoreniam: • premalígne lézie a karcinómy postihujúce cervix, vulvu, vagínu a anus spôsobené vakcínovými typmi HPV, • genitálne bradavice (Condyloma acuminata) spôsobené špecifickými typmi HPV. Dôležité informácie o údajoch podporujúcich tieto indikácie pozri v častiach 4.4 a 5.1. Použitie očkovacej látky Gardasil 9 má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami. 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania Dávkovanie Osoby vo veku od 9 do 14 rokov vrátane v čase prvej injekcie Gardasil 9 sa môže podať podľa 2-dávkovej (v 0., 6. - 12. mesiaci) očkovacej schémy (pozri časť 5.1). Druhá dávka sa má podať 5 až 13 mesiacov po prvej dávke. Ak sa druhá dávka očkovacej látky podá skôr ako 5 mesiacov po prvej dávke, má sa vždy podať tretia dávka. Gardasil 9 sa môže podať podľa 3-dávkovej (v 0., 2., 6. mesiaci) očkovacej schémy. Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Osoby vo veku 15 rokov a staršie v čase prvej injekcie Gardasil 9 sa má podať podľa 3-dávkovej (v 0., 2., 6. mesiaci) očkovacej schémy. Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Použitie očkovacej látky Gardasil 9 má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami. Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku očkovacej látky Gardasil 9, dokončili očkovaciu schému očkovacou látkou Gardasil 9 (pozri časť 4.4). Potreba posilňovacej dávky sa nestanovila. Štúdie s použitím zmiešanej schémy (zameniteľnosť) očkovacích látok proti HPV sa pri očkovacej látke Gardasil 9 nevykonali. Osoby, ktoré boli predtým očkované 3-dávkovou očkovacou schémou štvorvalentnej očkovacej látky proti HPV typom 6, 11, 16 a 18 (Gardasil alebo Silgard), tu ďalej uvádzaná ako očkovacia látka qHPV,

môžu dostať 3 dávky očkovacej látky Gardasil 9 (pozri časť 5.1). Pediatrická populácia (deti vo veku 9 rokov) Bezpečnosť a účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 sa u detí mladších ako 9 rokov nestanovili. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1). Populácia žien vo veku ≥ 27 rokov Bezpečnosť a účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 sa u žien vo veku 27 rokov a viac neštudovali (pozri časť 5.1). Spôsob podávania Očkovacia látka sa má podať intramuskulárnou injekciou. Uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna. Gardasil 9 sa nesmie podávať intravaskulárne, subkutánne alebo intradermálne. Očkovacia látka sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke s inými očkovacími látkami a iným roztokom. Pokyny týkajúce sa manipulácie s očkovacou látkou pred podaním, pozri časť 6.6. 4.3 Kontraindikácie Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Osoby s precitlivenosťou po predchádzajúcom podaní očkovacej látky Gardasil 9 alebo Gardasil/Silgard nesmú dostať Gardasil 9. 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní Pri rozhodovaní o očkovaní jedinca sa má brať do úvahy riziko predchádzajúcej expozície HPV a možný prínos z očkovania. Pre prípad zriedkavých anafylaktických reakcií po podaní očkovacej látky musí byť, tak ako pri všetkých injekčne podávaných očkovacích látkach, vždy pohotovo k dispozícii príslušná liečba a zdravotný dohľad. Ako psychogénna odpoveď na vpichnutie injekčnej ihly môže najmä u dospievajúcich osôb po akomkoľvek očkovaní alebo dokonca pred očkovaním dôjsť k synkope (mdlobe), niekedy spojenej s pádom. Toto môže byť sprevádzané niekoľkými neurologickými znakmi, ako napr. prechodné poruchy zraku, parestézia a tonicko-klonické kŕče končatiny počas zotavovania sa. Očkované osoby sa preto majú po očkovaní sledovať počas približne 15 minút. Je dôležité zabezpečiť opatrenia, aby sa predišlo poraneniu pri páde. Očkovanie sa má odložiť u osôb s akútnym ťažkým febrilným ochorením. Prítomnosť miernej infekcie, ako je ľahká infekcia horných dýchacích ciest alebo nižšia horúčka, však nie je kontraindikáciou pre imunizáciu. Tak ako pri iných očkovacích látkach, očkovanie očkovacou látkou Gardasil 9 nemusí viesť k ochrane u všetkých očkovaných osôb. Očkovacia látka bude chrániť len proti ochoreniam, ktoré sú spôsobené typmi HPV, na ktoré je očkovacia látka zacielená (pozri časť 5.1). Preto sa má pokračovať v používaní príslušných opatrení proti sexuálne prenosným chorobám. Očkovacia látka je len na profylaktické použitie a nemá žiadny účinok na aktívne infekcie spôsobené HPV alebo preukázané klinické ochorenie. Liečebný účinok sa u očkovacej látky nepreukázal. Očkovacia látka preto nie je indikovaná na liečbu cervikálneho, vulválneho, vaginálneho a análneho karcinómu, cervikálnych, vulválnych, vaginálnych a análnych dysplastických lézií vysokého stupňa alebo genitálnych bradavíc. Takisto nie je určená na prevenciu progresie iných zistených lézií súvisiacich s HPV. Gardasil 9 nezabráni vzniku lézií spôsobených vakcínovým typom HPV u osôb, ktoré sú v čase očkovania infikované daným typom HPV. Očkovanie nie je náhradou rutinného cervikálneho skríningu. Keďže žiadna očkovacia látka nie je 100 % účinná a Gardasil 9 nezabezpečuje ochranu proti každému typu HPV alebo proti infekciám HPV prítomným v čase očkovania, rutinný cervikálny skríning zostáva zásadne dôležitý a má sa riadiť národnými odporúčaniami. Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa použitia očkovacej látky Gardasil 9 u osôb s poškodenou schopnosťou imunitnej odpovede. Bezpečnosť a imunogenita očkovacej látky qHPV sa hodnotili u osôb vo veku 7 až 12 rokov, o ktorých bolo známe, že sú infikované vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (pozri časť 5.1). Osoby s poškodenou schopnosťou imunitnej odpovede, buď v dôsledku používania silnej imunosupresívnej liečby, genetickej poruchy, infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo z iných príčin, nemusia odpovedať na očkovaciu látku. Táto očkovacia látka sa má podávať s opatrnosťou osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek koagulačnou poruchou, pretože u týchto osôb môže dôjsť po intramuskulárnom podaní ku krvácaniu. Na určenie dĺžky trvania ochrany

prebiehajú v súčasnosti štúdie dlhodobého sledovania. (Pozri časť 5.1.) Neexistujú žiadne údaje o bezpečnosti, imunogenite alebo účinnosti na podporu zameniteľnosti očkovacej látky Gardasil 9 s dvojvalentnými alebo štvorvalentnými očkovacími látkami proti HPV. 4.5 Liekové a iné interakcie Bezpečnosť a imunogenita u osôb, ktoré dostali imunoglobulín alebo krvné deriváty počas 3 mesiacov pred očkovaním, sa v klinických skúšaniach neskúmali. Použitie s inými očkovacími látkami Gardasil 9 sa môže podať súbežne s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu (d) a tetanu (T) a buď čiernemu kašľu [nebunková komponentná] (ap) a/alebo detskej obrne [inaktivovaná] (IPV) (očkovacie látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez signifikantného ovplyvnenia protilátkovej odpovede na ktorúkoľvek zložku oboch očkovacích látok. Toto pozorovanie je založené na výsledkoch z klinického skúšania, v ktorom sa kombinovaná očkovacia látka dTap-IPV podávala súbežne s prvou dávkou očkovacej látky Gardasil 9 (pozri časť 4.8). Použitie s hormonálnymi kontraceptívami V klinických štúdiách 60,2 % žien vo veku 16 až 26 rokov, ktoré dostali očkovaciu látku Gardasil 9, užívalo počas očkovacieho obdobia klinických štúdií hormonálne kontraceptíva. Použitie hormonálnych kontraceptív nejavilo vplyv na typovo špecifické imunitné odpovede na Gardasil 9. 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia Gravidita Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 pôrodov) nenaznačuje žiadnu malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu očkovacej látky Gardasil 9 (pozri časť 5.1). Štúdie na zvieratách nenaznačujú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tieto údaje sa však považujú za nedostatočné na odporúčanie použitia očkovacej látky Gardasil 9 počas gravidity. Očkovanie sa má odložiť až do ukončenia gravidity (pozri časť 5.1). Dojčenie Gardasil 9 sa môže používať počas laktácie. Počas očkovacieho obdobia klinických štúdií s očkovacou látkou Gardasil 9 dojčilo celkom 92 žien. V štúdiách bola imunogenita očkovacej látky porovnateľná medzi dojčiacimi matkami a ženami, ktoré nedojčili. Okrem toho, profil nežiaducich skúseností u dojčiacich žien bol porovnateľný s profilom u žien v celkovej populácii, v ktorej sa hodnotila bezpečnosť. U dojčiat, ktoré boli dojčené počas očkovacieho obdobia, sa nehlásili žiadne závažné nežiaduce skúsenosti súvisiace s očkovacou látkou. Fertilita K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku očkovacej látky Gardasil 9 na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadne škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje Gardasil 9 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Niektoré účinky uvedené v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“ však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. 4.8 Nežiaduce účinky A. Súhrn bezpečnostného profilu V 7 klinických skúšaniach sa jedincom podala očkovacia látka Gardasil 9 v deň zaradenia do štúdie a následne približne po 2 a 6 mesiacoch. Bezpečnosť sa hodnotila pomocou dohľadu s použitím karty hlásenia o očkovaní (vaccination report card, VRC) počas 14 dní po každom podaní injekcie očkovacej látky Gardasil 9. Očkovaciu látku Gardasil 9 dostalo celkovo 15 776 osôb (10 495 osôb vo veku 16 až 26 rokov a 5 281 dospievajúcich vo veku 9 až 15 rokov v čase zaradenia do štúdie). Niekoľko osôb (0,1%) prerušilo skúšky v dôsledku nežiaducich skúseností. Najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými pri očkovacej látke Gardasil 9 boli nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie (84,8 % očkovaných osôb počas 5 dní po ktorejkoľvek návšteve z dôvodu očkovania) a bolesť hlavy (13,2 % očkovaných osôb počas 15 dní po ktorejkoľvek návšteve z dôvodu očkovania). Tieto nežiaduce reakcie boli zvyčajne miernej až stredne závažnej intenzity. B. Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií Klinické skúšania Nežiaduce reakcie, považované aspoň za možno súvisiace s očkovaním, boli zoradené do kategórií podľa frekvencie. Frekvencie sú hlásené ako: - Veľmi časté (≥ 1/10) - Časté (≥ 1/100 až 1/10) Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie po podaní očkovacej látky Gardasil 9 objavujúce sa v klinických skúšaniach s frekvenciou aspoň 1,0 % Trieda orgánových systémov Frekvencia Nežiaduca reakcia Poruchy nervového systému Veľmi

časté bolesť hlavy Časté závrat Poruchy gastrointestinálneho traktu Časté nauzea Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Veľmi časté v mieste podania injekcie: bolesť, opuch, erytém Časté pyrexia, únava, v mieste podania injekcie: pruritus, podliatina V klinickom skúšaní u 1 053 zdravých dospievajúcich osôb vo veku 11 až 15 rokov sa preukázalo, že pri súbežnom podaní prvej dávky očkovacej látky Gardasil 9 s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu [nebunková komponentná] a detskej obrne [inaktivovaná] sa hlásilo viac reakcií v mieste podania (opuch, erytém), bolesť hlavy a pyrexia. Pozorované rozdiely boli 10 % a u väčšiny osôb bola intenzita nežiaducich udalostí hlásená ako mierna až stredne silná (pozri časť 4.5). Skúsenosti po uvedení na trh Nasledujúce nežiaduce skúsenosti boli spontánne hlásené počas používania očkovacej látky qHPV po jej uvedení na trh a môžu sa tiež pozorovať pri očkovacej látke Gardasil 9 po jej uvedení na trh. Skúsenosť s bezpečnosťou očkovacej látky qHPV po jej uvedení na trh súvisí s očkovacou látkou Gardasil 9, pretože očkovacie látky obsahujú L1 proteíny 4 rovnakých typov HPV. Pretože sa tieto udalosti hlásili dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo stanoviť kauzálny vzťah k expozícii očkovacej látke pri všetkých udalostiach. Infekcie a nákazy: celulitída v mieste podania injekcie. Poruchy krvi a lymfatického systému: idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatia. Poruchy imunitného systému: reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, bronchospazmus a urtikária. Poruchy nervového systému: akútna diseminovaná encefalomyelitída, Guillainov-Barrého syndróm, synkopa niekedy sprevádzaná tonicko-klonickými kŕčmi. Poruchy gastrointestinálneho traktu: vracanie. Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: artralgia, myalgia. Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: asténia, triaška, nevoľnosť. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. 4.9 Predávkovanie Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI 5.1 Farmakodynamické vlastnosti Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, papilomavírusové očkovacie látky, ATC kód: J07BM03 Mechanizmus účinku Gardasil 9 je adjuvantná neinfekčná rekombinantná 9-valentná očkovacia látka. Je pripravená z vysoko purifikovaných častíc podobných vírusu (VLP) hlavného kapsidového L1 proteínu z rovnakých štyroch typov HPV (6, 11, 16, 18) nachádzajúcich sa v qHPV očkovacej látke Gardasil alebo Silgard a z 5 ďalších typov HPV (31, 33, 45, 52, 58). Použité je v nej rovnaké adjuvans amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého ako v očkovacej látke qHPV. VLP nemôžu infikovať bunky, reprodukovať sa, ani spôsobiť ochorenie. Predpokladá sa, že účinnosť očkovacích látok s L1 VLP je sprostredkovaná vznikom humorálnej imunitnej odpovede. Genotypy očkovacej látky pozostávajúcej z typov HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 budú označované ako typy HPV očkovacej látky. Na základe epidemiologických štúdií sa predpokladá, že očkovacia látka Gardasil 9 chráni pred typmi HPV, ktoré spôsobujú približne: 90 % cervikálnych karcinómov, viac ako 95 % adenokarcinómov in situ (AIS), 75 - 85 % cervikálnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (CIN 2/3), 85 - 90 % vulválnych karcinómov súvisiacich s HPV, 90 - 95 % vulválnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (VIN 2/3) súvisiacich s HPV, 80 - 85 % vaginálnych karcinómov súvisiacich s HPV, 75 - 85 % vaginálnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (VaIN 2/3) súvisiacich s HPV, 90 - 95 % análnych karcinómov súvisiacich s HPV, 85 - 90 % análnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (AIN 2/3) súvisiacich s HPV a 90 % genitálnych bradavíc. Indikácia očkovacej látky Gardasil 9 je založená na: • neinferiórnej imunogenite medzi očkovacou látkou Gardasil 9 a očkovacou látkou qHPV pri HPV typoch 6, 11,

16 a 18 u dievčat vo veku 9 až 15 rokov, žien a mužov vo veku 16 až 26 rokov; preto je možné odvodiť, že účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti perzistentnej infekcii a ochoreniu súvisiaceho s typmi HPV 6, 11, 16 alebo 18 je porovnateľná s účinnosťou očkovacej látky qHPV. • preukázaní účinnosti proti perzistentnej infekcii a ochoreniu súvisiaceho s typmi HPV 31, 33, 45, 52 a 58 u dievčat a žien vo veku 16 až 26 rokov a • preukázaní neinferiórnej imunogenity proti vakcínovým typom HPV očkovacej látky Gardasil 9 u chlapcov a dievčat vo veku 9 až 15 rokov a mužov vo veku 16 až 26 rokov v porovnaní s dievčatami a ženami vo veku 16 až 26 rokov. Klinické štúdie pri očkovacej látke Gardasil 9 Účinnosť a/alebo imunogenita očkovacej látky Gardasil 9 sa hodnotili v ôsmich klinických štúdiách. Klinické štúdie hodnotiace účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 oproti placebu neboli prijateľné, pretože v mnohých krajinách je očkovanie proti HPV odporúčané a zavedené na ochranu proti infekcii a ochoreniu spôsobených HPV. Preto sa v pivotnej klinickej štúdii (Protokol 001) hodnotila účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 v porovnaní s očkovacou látkou qHPV. Účinnosť proti HPV typom 6, 11, 16 a 18 sa primárne hodnotila s použitím stratégie prepojenia, pri ktorej sa preukázala porovnateľná imunogenita (meraná pomocou geometrického priemeru titrov [GMT]) očkovacej látky Gardasil 9 v porovnaní s očkovacou látkou qHPV (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 a GDS07C/Protokol 020). V pivotnej štúdii Protokol 001 sa účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti typom HPV 31, 33, 45, 52 a 58 hodnotila v porovnaní s očkovacou látkou qHPV u žien vo veku 16 až 26 rokov (N = 14 204: 7 099 dostalo očkovaciu látku Gardasil 9; 7 105 dostalo očkovaciu látku qHPV). V Protokole 002 sa hodnotila imunogenita očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat a chlapcov vo veku 9 až 15 rokov a u žien vo veku 16 až 26 rokov (N = 3 066; 1 932 dievčat; 666 chlapcov a 468 žien dostalo očkovaciu látku Gardasil 9). V Protokole 003 sa hodnotila imunogenita očkovacej látky Gardasil 9 u mužov vo veku 16 až 26 rokov a u žien vo veku 16 až 26 rokov (očkovaciu látku Gardasil 9 dostalo 1 103 heterosexuálnych mužov [HM], 313 mužov, ktorí mali pohlavný styk s mužom [MSM] a 1 099 žien). V Protokoloch 005 a 007 sa hodnotilo podanie očkovacej látky Gardasil 9 súbežne s obvykle odporúčanými očkovacími látkami u dievčat a chlapcov vo veku 11 až 15 rokov (N = 2 295). V Protokole 006 sa hodnotilo podanie očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat a žien vo veku 12 až 26 rokov, ktoré boli predtým očkované očkovacou látkou qHPV (N = 921; 615 dostalo očkovaciu látku Gardasil 9 a 306 dostalo placebo). V GDS01C/Protokole 009 sa hodnotila imunogenita očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat vo veku 9 až 15 rokov (N = 600; 300 dostalo očkovaciu látku Gardasil 9 a 300 dostalo očkovaciu látku qHPV). V GDS07C/Protokole 020 sa hodnotila imunogenita očkovacej látky Gardasil 9 u mužov vo veku 16 až 26 rokov (N = 500; 249 dostalo očkovaciu látku Gardasil 9 a 251 dostalo očkovaciu látku qHPV). V Protokole 010 sa hodnotila imunogenita 2 dávok očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat a chlapcov vo veku 9 až 14 rokov a 3 dávok očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat vo veku 9 až 14 rokov a u žien vo veku 16 až 26 rokov (N = 1 518; 753 dievčat; 451 chlapcov a 314 žien). Štúdie podporujúce účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti typom HPV 6, 11, 16, 18 Účinnosť očkovacej látky qHPV proti typom HPV 6, 11, 16, 18 Účinnosť a dlhodobá efektivita očkovacej látky qHPV na cieľové ukazovatele ochorení súvisiacich s typmi HPV 6, 11, 16 a 18 boli preukázané v klinických štúdiách v populácii PPE (perprotokolová efektivita). Populácia PPE pozostávala z osôb, ktoré dostali všetky 3 očkovania očkovacou látkou qHPV v základnej štúdii počas 1 roka od zaradenia do štúdie, nemali veľké odchýlky od protokolu štúdie, boli pred 1. dávkou séronegatívne na príslušný typ (príslušné typy) HPV (typy 6, 11, 16 a 18) a v skupine osôb vo veku 16 rokov a viac v čase zaradenia do základnej štúdie, mali negatívny výsledok PCR na príslušný typ (príslušné typy) HPV pred 1. dávkou až 1 mesiac po 3. dávke (7. mesiac). U žien vo veku 16 až 26 rokov (N = 20 541) bola účinnosť proti CIN 2/3, AIS alebo rakovine krčka maternice súvisiacim s typmi HPV 16 a 18 98,2 % (95% IS: 93,5;

99,8) na základe sledovania až do 4 rokov (medián 3,6 rokov); účinnosť proti ochoreniam súvisiacim s typmi HPV 6, 11, 16 alebo 18 bola pre CIN alebo AIS 96,0 % (95% IS: 92,3; 98,2), pre VIN 2/3 100 % (95% IS: 67,2; 100), pre VaIN 2/3 100 % (95% IS: 55,4; 100) a pre genitálne bradavice 99,0 % (95% IS: 96,2; 99,9). U žien vo veku 24 až 45 rokov (N = 3 817) bola účinnosť proti pretrvávajúcej infekcii, genitálnym bradaviciam, vulválnym a vaginálnym léziám, CIN akéhokoľvek stupňa, AIS a rakovinám krčka maternice súvisiacim s typmi HPV 6, 11, 16 a 18 88,7 % (95% IS: 78,1; 94,8). U mužov vo veku 16 až 26 rokov (N = 4 055) bola účinnosť proti ochoreniam súvisiacim s typmi HPV 6, 11, 16 alebo 18 pre AIN 2/3 74,9 % (95% IS: 8,8; 95,4) (medián dĺžky sledovania 2,15 rokov), pre PIN 1/2/3 100,0% (95% IS: -52,1; 100) a pre genitálne bradavice 89.3 % (95% IS: 65,3; 97,9) (medián dĺžky sledovania 4 roky). V dlhodobej rozšírenej registračnej štúdii u žien vo veku 16 až 23 rokov (N = 2 084) sa nepozorovali žiadne prípady CIN vysokého stupňa po dobu až do približne 12 rokov. Pretrvávajúca ochrana bola v tejto štúdii štatisticky preukázaná po dobu približne 10 rokov. V dlhodobých rozšíreniach klinických štúdií sa nepozorovali žiadne prípady intraepiteliálnej neoplázie vysokého stupňa a žiadne prípady genitálnych bradavíc: - počas 10,7 rokov u dievčat (N = 369) a 10,6 rokov u chlapcov (N = 326), ktorí boli v čase očkovania vo veku 9 až 15 rokov (medián sledovania 10,0 rokov a 9,9 rokov, v uvedenom poradí); - počas 11,5 rokov u mužov (N = 917), ktorí boli v čase očkovania vo veku 16 až 26 rokov (medián sledovania 9,5 rokov); a počas 10,1 rokov u žien (N = 685), ktoré boli v čase očkovania vo veku 24 až 45 rokov (medián sledovania 8,7 rokov). Prepojenie imunogenity z očkovacej látky qHPV na Gardasil 9 pre typy HPV 6, 11, 16, 18 Porovnanie očkovacej látky Gardasil 9 s očkovacou látkou qHPV ohľadne typov HPV 6, 11, 16 a 18 sa vykonalo v populácii žien vo veku 16 až 26 rokov z Protokolu 001, dievčat vo veku 9 až 15 rokov z GDS01C/Protokolu 009 a mužov vo veku 16 až 26 rokov z GDS07C/Protokolu 020. Štatistická analýza neinferiority sa vykonala v 7. mesiaci a porovnávala GMT cLIA anti-HPV 6, anti- HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 medzi osobami, ktorým sa podala očkovacia látka Gardasil 9 a osobami, ktorým sa podala očkovacia látka Gardasil. Imunitné odpovede, merané pomocou GMT, boli pri očkovacej látke Gardasil 9 neinferiórne voči imunitným odpovediam pri očkovacej látke Gardasil (tabuľka 2). V klinických štúdiách sa 98,2 % až 100 % osôb, ktoré dostali očkovaciu látku Gardasil 9, stalo do 7. mesiaca séropozitívnych na protilátky proti všetkým 9 typom v očkovacej látke vo všetkých skúmaných skupinách. V Protokole 001 boli GMT pre HPV-6, -11, -16 a -18 porovnateľné u osôb, ktoré dostali očkovaciu látku qHPV alebo Gardasil 9 počas minimálne 3,5 rokov. Tabuľka 2: Porovnanie imunitných odpovedí (na základe cLIA) medzi očkovacou látkou Gardasil 9 a očkovacou látkou qHPV pri typoch HPV 6, 11, 16 a 18 v populácii PPI (perprotokolová imunogenita)* dievčat vo veku 9 až 15 rokov a žien a mužov vo veku 16 až 26 rokov POPULÁCIA Gardasil 9 očkovacia látka qHPV Gardasil 9/ očkovacia látka qHPV N (n) GMT (95 % IS) mMU§/ml N (n) GMT (95 % IS) mMU§/ml Pomer GMT (95 % IS) # Anti-HPV 6 Dievčatá vo veku 9 až 15 rokov 300 (273) 1 679,4 (1 518,9; 1 856,9) 300 (261) 1 565,9 (1 412,2; 1 736,3) 1,07 (0,93; 1,23) Ženy vo veku 16 až 26 rokov 6 792 (3 993) 893,1 (871,7; 915,1) 6 795 (3 975) 875,2 (854,2; 896,8) 1,02 (0,99; 1,06)¶ Muži vo veku 16 až 26 rokov 249 (228) 758,3 (665,9; 863,4) 251 (226) 618,4 (554,0; 690,3) 1,23 (1,04; 1,45)¶ Anti-HPV 11 Dievčatá vo veku 9 až 15 rokov 300 (273) 1 315,6 (1 183,8; 1 462,0) 300 (261) 1 417,3 (1 274,2; 1 576,5) 0,93 (0,80; 1,08) Ženy vo veku 16 až 26 rokov 6 792 (3 995) 666,3 (649,6; 683,4) 6 795 (3 982) 830,0 (809,2; 851,4) 0,80 (0,77; 0,83)¶ Muži vo veku 16 až 26 rokov 249 (228) 681,7 (608,9; 763,4) 251 (226) 769,1 (683,5; 865,3) 0,89 (0,76; 1,04)¶ Anti-HPV 16 Dievčatá vo veku 9 až 15 rokov 300 (276) 6 739,5 (6 134,5; 7 404,1) 300 (270) 6 887,4 (6 220,8; 7 625,5) 0,97 ¶ (0,85; 1,11) Ženy vo veku 16 až 26 rokov 6 792 (4 032) 3 131,1 (3 057,1; 3 206,9) 6 795 (4 062) 3 156,6 (3 082,3; 3 232,7) 0,99 ¶ (0,96; 1,03) Muži

vo veku 16 až 26 rokov 249 (234) 3 924,1 (3 513,8; 4 382,3) 251 (237) 3 787,9 (3 378,4; 4 247,0) 1,04 (0,89; 1,21)¶ Anti-HPV 18 Dievčatá vo veku 9 až 15 rokov 300 (276) 1 956,6 (1 737,3; 2 203,7) 300 (269) 1 795,6 (1 567,2; 2 057,3) 1,08 (0,91; 1,29)¶ Ženy vo veku 16 až 26 rokov 6 792 (4 539) 804,6 (782,7; 827,1) 6 795 (4 541) 678,7 (660,2; 697,7) 1,19 (1,14; 1,23)¶ Muži vo veku 16 až 26 rokov 249 (234) 884,3 (766,4; 1 020,4) 251 (236) 790,9 (683,0; 915,7) 1,12 ¶ (0,91; 1,37) *Populácia PPI pozostávala z osôb, ktoré dostali všetky 3 očkovania vo vopred stanovenom časovom rozmedzí, nemali veľké odchýlky od protokolu štúdie, splnili vopred stanovené požiadavky na interval návštevy medzi 6. a 7. mesiacom, pred 1. dávkou boli séronegatívne na príslušný typ (príslušné typy) HPV (typy 6, 11, 16 a 18) a v skupine žien vo veku 16 až 26 rokov mali počas obdobia pred 1. dávkou až po obdobie jeden mesiac po 3. dávke (7. mesiac) negatívny výsledok PCR na príslušný typ (príslušné typy) HPV. §mMU = jednotky mili-Merck. ¶hodnota p 0,001. # Dôkaz neinferiority vyžadoval, aby bola spodná hranica 95 % IS pomeru GMT väčšia ako 0,67. IS = interval spoľahlivosti. GMT = geometrický priemer titrov. cLIA = kompetitívna imunometóda založená na Luminex-e. N = počet osôb randomizovaných do príslušnej očkovanej skupiny, ktoré dostali aspoň jednu injekciu. n = počet osôb, ktorých údaje boli zahrnuté do analýzy. Štúdie podporujúce účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti typom HPV 31, 33, 45, 52 a 58 Účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 u žien vo veku 16 až 26 rokov sa hodnotila v dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdii kontrolovanej aktívnym komparátorom (Protokol 001), ktorá zahŕňala celkovo 14 204 žien (Gardasil 9 = 7 099; očkovacia látka qHPV = 7 105). Osoby boli sledované počas až 67 mesiacov po 3. dávke s mediánom trvania 43 mesiacov po 3. dávke. Očkovacia látka Gardasil 9 bola účinná v predchádzaní perzistentnej infekcii a ochoreniu súvisiacemu s HPV 31, 33, 45, 52 a 58 (tabuľka 3). Očkovacia látka Gardasil 9 tiež znížila výskyt abnormalít v Pap teste, cervikálnych výkonov a výkonov v oblasti vonkajších genitálií (napr. biopsie) a definitívnych cervikálnych liečebných výkonov súvisiacich s HPV 31, 33, 45, 52 a 58 (tabuľka 3). Tabuľka 3: Analýza účinnosti očkovacej látky Gardasil 9 proti typom HPV 31, 33, 45, 52 a 58 v populácii PPE‡ žien vo veku 16 až 26 rokov Cieľový ukazovateľ ochorenia Gardasil 9 N = 7 099 očkovacia látka qHPV N = 7 105 % účinnosti** (95 % IS) n Počet prípadov* n Počet prípadov* CIN 2/3, AIS, cervikálny karcinóm, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulválny karcinóm a vaginálny karcinóm súvisiaci s HPV 31, 33, 45, 52, 58α 6 016 1 6 017 38 97,4 (85,0; 99,9) CIN 2/3 alebo AIS súvisiace s HPV 31, 33, 45, 52, 58α CIN 2 súvisiace s HPV 31, 33, 45, 52, 58 CIN 3 súvisiace s HPV 31, 33, 45, 52, 58 5 949 5 949 5 949 1 1 0 5 943 5 943 5 943 35 32 7 97,1 (83,5; 99,9) 96,9 (81,5; 99,8) 100 (39,4; 100) VIN 2/3, VaIN 2/3 súvisiace s HPV 31, 33, 45, 52, 58 6 009 0 6 012 3 100,0 (-71,5; 100,0) Perzistentná infekcia ≥ 6 mesiacov súvisiaca s HPV 31, 33, 45, 52, 58§ 5 941 41 5 955 946 96,0 (94,6; 97,1) Perzistentná infekcia ≥ 12 mesiacov súvisiaca s HPV 31, 33, 45, 52, 58¶ 5 941 23 5 955 657 96,7 (95,1; 97,9) ASC-US HR-HPV pozitívna alebo horšia abnormalita Pap testu# súvisiaca s HPV 31, 33, 45, 52, 58 5 883 37 5 882 506 92,9 (90,2; 95,1) Cieľový ukazovateľ ochorenia Gardasil 9 N = 7 099 očkovacia látka qHPV N = 7 105 % účinnosti** (95 % IS) n Počet prípadov* n Počet prípadov* Definitívne cervikálne liečebné výkony súvisiace s HPV 31, 33, 45, 52, 58† 6 013 4 6 014 41 90,2 (75,0; 96,8) ‡Populácia PPE pozostávala z osôb, ktoré dostali všetky 3 očkovania počas 1 roka od zaradenia do štúdie, nemali veľké odchýlky od protokolu štúdie, pred 1. dávkou nemali (mali negatívny výsledok PCR a boli séronegatívni) príslušný typ (príslušné typy) HPV (typy 31, 33, 45, 52 a 58) a ktoré mali aj počas jedného mesiaca po 3. dávke (7. mesiac) negatívny výsledok PCR na príslušný typ (príslušné typy) HPV. N = počet osôb randomizovaných do príslušnej očkovanej skupiny, ktoré dostali aspoň jednu injekciu. n = počet osôb, ktorých údaje boli zahrnuté do analýzy. §Perzistentná infekcia detegovaná vo vzorkách z dvoch alebo viacerých po sebe nasledujúcich

návštev s odstupom 6 mesiacov (rozostup návštev ±1 mesiac). ¶Perzistentná infekcia detegovaná vo vzorkách z troch alebo viacerých po sebe nasledujúcich návštev s odstupom 6 mesiacov (rozostup návštev ±1 mesiac). #Papanicolaouvov test. IS = interval spoľahlivosti. ASC-US = atypické skvamózne bunky neurčenej významnosti. HR = vysoké riziko. *Počet osôb s minimálne jednou kontrolnou návštevou po 7. mesiaci. **Osoby boli sledované počas až 67 mesiacov po 3. dávke (medián 43 mesiacov po 3. dávke). αV populácii PPE neboli diagnostikované žiadne prípady cervikálneho karcinómu, VIN2/3, vulválneho a vaginálneho karcinómu. †Výkon slučkovej elektrochirurgickej excízie (LEEP) alebo konizácie. Ďalšie hodnotenie účinnosti očkovacej látky Gardasil 9 proti typom HPV očkovacej látky Keďže sa účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 nemohla hodnotiť oproti placebu, vykonali sa nasledujúce exploratórne analýzy. Hodnotenie účinnosti očkovacej látky Gardasil 9 proti cervikálnym ochoreniam vysokého stupňa spôsobeným typmi HPV očkovacej látky v PPE Účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti CIN 2 a horším súvisiacim s typmi HPV očkovacej látky bola v porovnaní s očkovacou látkou qHPV 94,4 % (95 % IS 78,8; 99,0) s 2/5 952 oproti 36/5 947 prípadom. Účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti CIN 3 súvisiacim s typmi HPV očkovacej látky bola v porovnaní s očkovacou látkou qHPV 100 % (95 % IS 46,3; 100,0) s 0/5 952 oproti 8/5 947 prípadom. Vplyv očkovacej látky Gardasil 9 na cervikálnu biopsiu a definitívnu liečbu súvisiacu s typmi HPV očkovacej látky v PPE Účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti cervikálnej biopsii súvisiacej s typmi HPV očkovacej látky v porovnaní s očkovacou látkou qHPV bola 95,9 % (95 % IS 92,7; 97,9) s 11/6 016 oproti 262/6 018 prípadom. Účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti definitívnej cervikálnej liečbe (vrátane výkonu slučkovej elektrochirurgickej excízie [LEEP] alebo konizácie) súvisiacej s typmi HPV očkovacej látky v porovnaní s očkovacou látkou qHPV bola 90,7 % (95 % IS 76,3; 97,0) s 4/6 016 oproti 43/6 018 prípadom. Štúdie dlhodobej účinnosti Bezpečnosť, imunogenita a účinnosť proti klinickým ochoreniam súvisiacim s typmi HPV očkovacej látky sa u podskupiny osôb sleduje 10 až 14 rokov po očkovaní očkovacou látkou Gardasil 9. V dlhodobých rozšíreniach klinických štúdií Protokolov 001 a 002 sa pozorovala účinnosť v populácii PPE. Populácia PPE sa skladala z osôb: - ktoré dostali všetky 3 očkovania v priebehu 1 roka od zaradenia do štúdie, bez veľkých odchýlok od protokolu štúdie, - ktoré boli pred 1. dávkou séronegatívne na príslušný/é typ/y HPV očkovacej látky a medzi ženami vo veku 16 až 26 rokov, PCR negatívne na príslušný/é typ/y HPV očkovacej látky pred 1. dávkou a až jeden mesiac po 3. dávke (7. mesiac). V Protokole 001 registračnej štúdii sa nepozorovali žiadne prípady CIN vysokého stupňa súvisiace s typmi HPV očkovacej látky po dobu 7,6 rokov po 3. dávke (medián sledovania 4,4 rokov) u žien (n = 1 782), ktoré boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil 9 vo veku 16 až 26 rokov. V Protokole 002 rozšírenej štúdii sa nepozorovali žiadne prípady intraepiteliálnej neoplázie vysokého stupňa alebo genitálnych bradavíc po dobu 6,4 rokov po 3. dávke (medián sledovania 5,9 rokov) u dievčat (n = 753) alebo chlapcov (n = 227), ktoré/í boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil 9 vo veku 9 až 15 rokov. Imunogenita Minimálny titer anti-HPV, ktorý poskytuje ochrannú účinnosť, sa nestanovil. Na hodnotenie imunogenity každého typu HPV v očkovacej látke sa použili typovo špecifické imunologické metódy s typovo špecifickými štandardmi. Tieto metódy stanovovali protilátky proti neutralizačným epitopom pre každý typ HPV. Škály pre tieto metódy sú jedinečné pre každý typ HPV; preto porovnania medzi typmi a inými metódami nie sú vhodné. Imunitná odpoveď na Gardasil 9 v 7. mesiaci Imunogenita sa merala prostredníctvom (1) percentuálneho vyjadrenia osôb, ktoré boli séropozitívne na protilátky proti príslušným typom HPV v očkovacej látke a (2) geometrického priemeru titrov (GMT). Gardasil 9 indukoval výrazné anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 a anti-HPV 58 odpovede merané v 7. mesiaci v Protokoloch 001, 002, 005, 007 a GDS01C/Protokole 009. V klinických

štúdiách sa do 7. mesiaca 99,6 % až 100 % osôb vo všetkých skúmaných skupinách, ktoré dostali očkovaciu látku Gardasil 9, stalo séropozitívnych na protilátky proti všetkým 9 typom. GMT boli vyššie u dievčat a chlapcov ako u žien vo veku 16 až 26 rokov a vyššie u chlapcov ako u dievčat a žien. Odpovede proti HPV v 7. mesiaci boli v kombinovanej databáze štúdií imunogenity pre očkovaciu látku Gardasil 9 u dievčat/chlapcov vo veku 9 až 15 rokov porovnateľné s odpoveďami proti HPV u žien vo veku 16 až 26 rokov. Na základe tohto prepojenia imunogenity sa odvodzuje účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat a chlapcov vo veku 9 až 15 rokov. V protokole 003 boli pre typy HPV očkovacej látky GMT anti-HPV protilátok v 7. mesiaci medzi chlapcami a mužmi (HM) vo veku 16 až 26 rokov porovnateľné s GMT anti-HPV protilátok u dievčat a žien vo veku 16 až 26 rokov. U MSM vo veku 16 až 26 rokov sa tiež pozorovala vysoká imunogenita, hoci nižšia ako u HM, podobne ako pri očkovacej látke qHPV. V Protokole 020/GDS07C boli GMT anti-HPV protilátok v 7. mesiaci medzi chlapcami a mužmi (HM) vo veku 16 až 26 rokov porovnateľné s GMT anti-HPV protilátok u chlapcov a mužov (HM) vo veku 16 až 26 rokov, ktorým sa podala očkovacia látka qHPV s HPV typmi 6, 11, 16 a 18. Tieto výsledky podporujú účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 v populácii mužov. U žien vo veku viac ako 26 rokov sa nevykonali žiadne štúdie. U žien vo veku 27 až 45 rokov sa účinnosť očkovacej látky Gardasil 9 proti 4 pôvodným typom predpokladá na základe (1) vysokej účinnosti očkovacej látky qHPV u žien vo veku 16 až 45 rokov a (2) porovnateľnej imunogenity očkovacej látky Gardasil 9 a očkovacej látky qHPV u dievčat a žien vo veku 9 až 26 rokov. Perzistencia imunitnej odpovede na očkovaciu látku Gardasil 9 V dlhodobom rozšírení sledovania v rámci klinických štúdií Protokol 001 a 002 sa pozorovala perzistencia protilátkovej odpovede: • počas minimálne 5 rokov u žien, ktoré boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil 9 vo veku 16 až 26 rokov, v závislosti od typu HPV bolo 78 až 100 % osôb séropozitívnych; účinnosť sa však zachovala u všetkých osôb bez ohľadu na stav séropozitivity pre akýkoľvek typ HPV v očkovacej látke až do ukončenia štúdie (až do 67 mesiacov po 3. dávke, medián dĺžky sledovania 43 mesiacov po 3. dávke). • počas minimálne 5 rokov u dievčat a chlapcov, ktorí boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil 9 vo veku 9 až 15 rokov, v závislosti od typu HPV bolo 90 až 99 % osôb séropozitívnych. Dôkaz o anamnestickej (imunitnej pamäti) odpovedi Dôkaz anamnestickej odpovede sa pozoroval u očkovaných žien, ktoré boli pred očkovaním séropozitívne na príslušný/é typ/y HPV. Okrem toho, ženy (n = 150), ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky Gardasil 9 v Protokole 001 a provokačnú (challenge) dávku o 5 rokov neskôr, vykazovali rýchlu a silnú anamnestickú odpoveď, ktorá prekročila hodnotu anti-HPV GMT pozorovanú 1 mesiac po podaní dávky 3. Podávanie očkovacej látky Gardasil 9 osobám, ktoré boli v minulosti očkované očkovacou látkou qHPV V Protokole 006 sa hodnotila imunogenita očkovacej látky Gardasil 9 u 921 dievčat a žien (vo veku 12 až 26 rokov), ktoré boli v minulosti očkované očkovacou látkou qHPV. U žien, ktoré dostali Gardasil 9 po podaní 3 dávok očkovacej látky qHPV, bol interval medzi dokončením očkovania očkovacou látkou qHPV a začiatkom očkovania očkovacou látkou Gardasil 9 s režimom 3 dávok najmenej 12 mesiacov (časový interval sa pohyboval v rozmedzí približne od 12 do 36 mesiacov). Séropozitivita na typy HPV očkovacej látky sa do 7. mesiaca v perprotokolovej populácii u osôb, ktoré dostali Gardasil 9, pohybovala v rozmedzí od 98,3 do 100 %. GMT na typy HPV 6, 11, 16, 18 boli vyššie ako v populácii, ktorá v minulosti nedostala očkovaciu látku qHPV v iných štúdiách, zatiaľ čo GMT na typy HPV 31, 33, 45, 52 a 58 boli nižšie. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy. Imunogenita u osôb infikovaných HIV U osôb infikovaných HIV sa nevykonala žiadna klinická štúdia s očkovacou látkou Gardasil 9. Štúdia dokumentujúca bezpečnosť a imunogenitu očkovacej látky qHPV sa vykonala u 126 osôb vo veku 7 až 12 rokov infikovaných HIV s východiskovou hodnotou CD4% ≥ 15 a u osôb s hodnotou CD4% 25 užívajúcich vysoko účinnú antiretrovírusovú liečbu (highly

active antiretroviral therapy, HAART) počas najmenej 3 mesiacov (z ktorých 96 dostalo očkovaciu látku qHPV). U viac ako 96 % osôb došlo k sérokonverzii na všetky štyri antigény. GMT (geometrické priemery titrov) boli o niečo nižšie ako tie, ktoré sa hlásili v iných štúdiách u osôb v tom istom veku, ktoré neboli infikované HIV. Klinický význam nižšej odpovede nie je známy. Bezpečnostný profil bol podobný profilu u osôb v iných štúdiách, ktoré neboli infikované HIV. Očkovanie nemalo vplyv na CD4% ani RNA HIV v plazme. Imunitné odpovede na očkovaciu látku Gardasil 9 pri použití 2-dávkovej očkovacej schémy u osôb vo veku 9 až 14 rokov V Protokole 010 sa merali HPV protilátkové odpovede na 9 typov HPV po očkovaní očkovacou látkou Gardasil 9 v nasledujúcich kohortách: dievčatá a chlapci vo veku 9 až 14 rokov, ktorí dostali 2 dávky v 6-mesačnom alebo 12-mesačnom intervale (+/- 1 mesiac); dievčatá vo veku 9 až 14 rokov, ktoré dostali 3 dávky (v 0., 2., 6. mesiaci); a ženy vo veku 16 až 26 rokov, ktoré dostali 3 dávky (v 0., 2., 6. mesiaci). Mesiac po poslednej dávke prideleného režimu sa 97,9 % až 100 % osôb vo všetkých skupinách stalo séropozitívnych na protilátky proti 9 vakcínovým typom HPV. GMT boli vyššie u dievčat a chlapcov, ktorí dostali dve dávky očkovacej látky Gardasil 9 (buď v 0., 6. mesiaci alebo 0., 12. mesiaci) ako u dievčat a žien vo veku 16 až 26 rokov, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky Gardasil 9 (v 0., 2., 6. mesiaci) pre každý z 9 vakcínových typov HPV. Na základe prepojenia imunogenity sa odvodzuje účinnosť 2-dávkovej schémy očkovacej látky Gardasil 9 u dievčat a chlapcov vo veku 9 až 14 rokov. V tej istej štúdii boli u dievčat a chlapcov vo veku 9 až 14 rokov mesiac po poslednej dávke očkovacej látky GMT numericky nižšie pre niektoré vakcínové typy po 2-dávkovej očkovacej schéme ako po 3- dávkovej očkovacej schéme (napr. typy HPV 18, 31, 45 a 52 po 0, 6 mesiacoch a typ HPV 45 po 0, 12 mesiacoch). Klinický význam týchto zistení nie je známy. U dievčat a chlapcov, ktorí dostali 2 dávky v 6- alebo 12- mesačnom intervale (+/- 1 mesiac), bola v 36. mesiaci preukázaná perzistencia protilátkovej odpovede; v závislosti od typu HPV bolo 81 % až 99 % dievčat a chlapcov, ktorí dostali 2 dávky v 6-mesačnom intervale a 88% až 100% dievčat a chlapcov, ktorí dostali 2 dávky v 12-mesačnom intervale séropozitívnych. V 36. mesiaci bolo GMT u dievčat a chlapcov vo veku 9 až 14 rokov, ktorí dostali 2 dávky v 6-mesačnom intervale (+/- 1 mesiac) neinferiórne ku GMT u žien vo veku 16 až 26 rokov, ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky Gardasil 9. V klinickom skúšaní bola perzistencia protilátkovej odpovede u dievčat vo veku 9 až 13 rokov, ktoré dostali 2 dávky očkovacej látky qHPV, preukázaná po dobu najmenej 5 rokov. Čas trvania ochrany 2-dávkovej očkovacej schémy očkovacej látky Gardasil 9 sa nestanovil. Gravidita Špecifické štúdie očkovacej látky Gardasil 9 sa u gravidných žien nevykonali. Počas programu klinického vývoja očkovacej látky Gardasil 9 sa na aktívnu kontrolu použila očkovacia látka qHPV. Počas klinického vývoja očkovacej látky Gardasil 9 sa u 2 586 žien (1 347 v skupine s očkovacou látkou Gardasil 9 vs. 1 239 v skupine s očkovacou látkou qHPV) hlásila najmenej jedna gravidita. Typy anomálií alebo podiel gravidít s nežiaducim výsledkom u žien, ktoré dostali očkovaciu látku Gardasil 9 alebo qHPV, boli porovnateľné a v súlade s bežnou populáciou. 5.2 Farmakokinetické vlastnosti Neaplikovateľné. 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti Štúdia toxicity po opakovanej dávke na potkanoch, ktorá zahŕňala vyhodnotenie toxicity jednorazovej dávky a miestnu toleranciu, neodhalila žiadne osobitné riziko pre ľudí. Podanie očkovacej látky Gardasil 9 samiciam potkana nemalo žiadne účinky na reprodukčný výkon, fertilitu alebo embryonálny/fetálny vývin. Podanie očkovacej látky Gardasil 9 samiciam potkana nemalo žiadne účinky na vývin, správanie, reprodukčný výkon alebo fertilitu mláďat. Protilátky proti všetkým 9 typom HPV sa počas gravidity a laktácie preniesli na potomstvo. 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE 6.1 Zoznam pomocných látok Chlorid sodný L-histidín Polysorbát 80 Bórax Voda na injekciu Adjuvans, pozri časť 2. 6.2 Inkompatibility Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. 6.3 Čas

použiteľnosti 3 roky. 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie Gardasil 9 injekčná suspenzia: Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Gardasil 9 sa má podať hneď ako je to možné po vybratí z chladničky. Údaje týkajúce sa stability naznačujú, že zložky očkovacej látky sú stabilné počas 72 hodín, ak sa očkovacia látka uchováva pri teplote od 8 °C do 25 °C alebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí tohto času sa má očkovacia látka Gardasil 9 použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje sú určené len na usmernenie zdravotníckych pracovníkov v prípade dočasnej odchýlky teploty. Gardasil 9 injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke: Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Gardasil 9 sa má podať hneď, ako je to možné po vybratí z chladničky. Údaje týkajúce sa stability naznačujú, že zložky očkovacej látky sú stabilné počas 72 hodín, ak sa očkovacia látka uchováva pri teplote od 8 °C do 25 °C alebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí tohto času sa má očkovacia látka Gardasil 9 použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje sú určené len na usmernenie zdravotníckych pracovníkov v prípade dočasnej odchýlky teploty. 6.5 Druh obalu a obsah balenia Gardasil 9 injekčná suspenzia: 0,5 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo) so zátkou (halobutylovou) a plastovým odklápacím (flip off) viečkom (lemovaným hliníkovým prúžkom) vo veľkosti balenia po 1. Gardasil 9 injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke: 0,5 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (brómbutylový elastomér obalený silikónovaným FluroTec-om) a vrchným viečkom (syntetická izoprén-brómbutylová zmes) s dvoma ihlami vo veľkosti balenia po 1 alebo 10. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom Gardasil 9 injekčná suspenzia: • Pred pretrepaním môže Gardasil 9 vyzerať ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. • Pred použitím dobre pretrepte, aby sa vytvorila suspenzia. Po dôkladnom pretrepaní je to biela zakalená kvapalina. • Pred podaním suspenziu vizuálne skontrolujte na prítomnosť tuhých častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice a/alebo je zmenená jej farba, vyraďte ju. • Natiahnite 0,5 ml dávku očkovacej látky z jednodávkovej injekčnej liekovky pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky. • Ihneď podajte intramuskulárnu (i.m.) injekciu, uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna. • Očkovacia látka sa má použiť tak, ako je dodávaná. Má sa použiť celá odporúčaná dávka očkovacej látky. Všetka nepoužitá očkovacia látka alebo odpad vzniknutý z očkovacej látky sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Gardasil 9 injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke: • Pred pretrepaním môže Gardasil 9 vyzerať ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. • Pred použitím naplnenú injekčnú striekačku dobre pretrepte, aby sa vytvorila suspenzia. Po dôkladnom pretrepaní je to biela zakalená kvapalina. • Pred podaním suspenziu vizuálne skontrolujte na prítomnosť tuhých častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice a/alebo je zmenená jej farba, vyraďte ju. • V balení sa nachádzajú dve ihly rôznej dĺžky, vyberte podľa veľkosti a hmotnosti pacienta vhodnú ihlu tak, aby sa zabezpečilo intramuskulárne (i.m.) podanie. • Nasaďte ihlu otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je ihla pevne pripevnená na injekčnej striekačke. Podajte celú dávku podľa štandardného protokolu. • Ihneď podajte intramuskulárnu (i.m.) injekciu, uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna. • Očkovacia látka sa má použiť tak, ako je dodávaná. Má sa použiť celá odporúčaná dávka očkovacej látky. Všetka nepoužitá očkovacia látka alebo odpad vzniknutý z očkovacej látky sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII MSD VACCINS 162 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon Francúzsko 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA) EU/1/15/1007/001 EU/1/15/1007/002 EU/1/15/1007/003 9. DÁTUM PRVEJ

REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE Dátum prvej registrácie: 10. júna 2015 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU {MM/RRRR} Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu. Posledná zmena: 13/03/2019

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

Písomná informácia pre používateľa Gardasil 9 injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke 9-valentná očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu (rekombinantná, adsorbovaná) Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4. Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako budete vy alebo vaše dieťa očkovaný, pretože obsahuje pre vás alebo vaše dieťa dôležité informácie. - Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali. - Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. - Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4. V tejto písomnej informácii sa dozviete: 1. Čo je Gardasil 9 a na čo sa používa 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Gardasil 9 3. Ako sa Gardasil 9 podáva 4. Možné vedľajšie účinky 5. Ako uchovávať Gardasil 9 6. Obsah balenia a ďalšie informácie 1. Čo je Gardasil 9 a na čo sa používa Gardasil 9 je očkovacia látka pre deti a dospievajúcich vo veku od 9 rokov a dospelých. Podáva sa na ochranu pred ochoreniami spôsobenými ľudským papilomavírusom (HPV) typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Tieto ochorenia zahŕňajú prekancerózne poruchy a rakovinu ženských pohlavných orgánov (krčka maternice, vonkajších pohlavných orgánov a vagíny), prekancerózne poruchy a rakovinu konečníka a genitálne bradavice u chlapcov a mužov a u dievčat a žien. Gardasil 9 sa skúmal u chlapcov a mužov a dievčat a žien vo veku 9 až 26 rokov. Gardasil 9 chráni pred typmi HPV, ktoré spôsobujú väčšinu prípadov týchto ochorení. Gardasil 9 je určený na to, aby zabránil vzniku týchto ochorení. Očkovacia látka sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV. Gardasil 9 nemá žiadny účinok u osôb, ktoré už majú pretrvávajúcu infekciu alebo ochorenie súvisiace s ktorýmkoľvek typom HPV v očkovacej látke. Osoby, ktoré už sú infikované (nakazené) jedným alebo viacerými vakcínovými typmi HPV, však môže Gardasil 9 stále chrániť pred ochoreniami súvisiacimi s inými typmi HPV obsiahnutými v očkovacej látke. Gardasil 9 nemôže spôsobiť ochorenia súvisiace s HPV. Ak je osoba očkovaná očkovacou látkou Gardasil 9, imunitný systém (prirodzený obranný systém organizmu) stimuluje tvorbu protilátok proti deviatim typom HPV v očkovacej látke na pomoc pri ochrane pred ochoreniami spôsobenými týmito vírusmi. Ak vy alebo vaše dieťa dostanete prvú dávku očkovacej látky Gardasil 9, musíte dokončiť celú očkovaciu schému očkovacou látkou Gardasil 9. Ak ste vy alebo vaše dieťa už dostali očkovaciu látku proti HPV, opýtajte sa svojho lekára, či je očkovacia látka Gardasil 9 pre vás vhodná. Gardasil 9 sa má používať v súlade s oficiálnymi postupmi. 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Gardasil 9 Nenechajte si podať Gardasil 9, ak ste vy alebo vaše dieťa • alergický (precitlivený) na ktorékoľvek liečivá alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto očkovacej látky (uvedených pod „ďalšie zložky” v časti 6). • mali alergickú reakciu potom, ako ste dostali dávku očkovacej látky Gardasil alebo Silgard (typy HPV 6, 11, 16 a 18) alebo Gardasil 9. Upozornenia a opatrenia Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak vy alebo vaše dieťa: • máte krvácavú poruchu (ochorenie, ktoré spôsobuje väčšie krvácanie, ako je zvyčajné), napríklad

hemofíliu; • máte oslabený imunitný systém, napríklad v dôsledku genetickej poruchy, infekcie HIV alebo liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém; • trpíte ochorením s vysokou horúčkou. Mierna horúčka alebo infekcia horných dýchacích ciest (napríklad nádcha) sama o sebe však nie je dôvodom na odloženie očkovania. Po podaní akejkoľvek injekcie injekčnou ihlou sa môže (najmä u dospievajúcich) objaviť mdloba, niekedy sprevádzaná pádom. Preto, ak sa pri predchádzajúcej injekcii objavila mdloba, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre. Tak ako pri iných očkovacích látkach, Gardasil 9 nemusí plne ochrániť všetkých, ktorí dostanú očkovaciu látku. Gardasil 9 neochráni pred každým typom ľudského papilomavírusu. Preto sa má pokračovať v používaní príslušných opatrení proti sexuálne prenosným chorobám. Očkovanie nie je náhradou pravidelného vyšetrenia krčka maternice. Ak ste žena, pokračujte v dodržiavaní pokynov vášho lekára ohľadne sterov z krčka maternice/Pap testov a preventívnych a ochranných opatrení. Aké ďalšie dôležité informácie máte vedieť vy alebo vaše dieťa o očkovacej látke Gardasil 9 Trvanie ochrany nie je ešte známe. Prebiehajú dlhodobejšie sledovacie štúdie na určenie, či je potrebná posilňovacia dávka. Iné lieky a Gardasil 9 Ak teraz užívate alebo vaše dieťa užíva, alebo ste v poslednom čase užívali alebo vaše dieťa užívalo, či práve budete užívať alebo vaše dieťa bude užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Gardasil 9 sa môže počas tej istej návštevy lekára podať s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu (d) a tetanu (T) a buď čiernemu kašľu [nebunková, komponentná] (ap) a/alebo detskej obrne [inaktivovaná] (IPV) (očkovacie látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) do odlišných miest podania injekcie (do inej časti vášho tela, napríklad do druhej ruky alebo nohy). Gardasil 9 nemusí mať optimálny účinok, ak sa použije s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém. Hormonálna antikoncepcia (napríklad tablety) neznížila ochranu získanú očkovacou látkou Gardasil 9. Tehotenstvo a dojčenie Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete túto očkovaciu látku. Gardasil 9 sa môže podať ženám, ktoré dojčia alebo plánujú dojčiť. Vedenie vozidiel a obsluha strojov Gardasil 9 môže mierne a dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Gardasil 9 obsahuje chlorid sodný Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. 3. Ako sa Gardasil 9 podáva Gardasil 9 sa podáva vo forme injekcie, ktorú vám podá lekár. Gardasil 9 je určený pre dospievajúcich a dospelých vo veku od 9 rokov a starším. Ak máte v čase prvej injekcie 9 až 14 rokov vrátane Gardasil 9 sa môže podať podľa 2-dávkovej očkovacej schémy: • Prvá injekcia: vo zvolenom termíne • Druhá injekcia: podaná medzi 5. až 13. mesiacom po prvej injekcii Ak sa druhá dávka očkovacej látky podá skôr ako 5 mesiacov po prvej dávke, má sa vždy podať tretia dávka. Gardasil 9 sa môže podať podľa 3-dávkovej očkovacej schémy: • Prvá injekcia: vo zvolenom termíne • Druhá injekcia: 2 mesiace po prvej injekcii (nie skôr ako jeden mesiac po prvej dávke) • Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii (nie skôr ako 3 mesiace po druhej dávke) Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Pre viac informácií sa poraďte so svojím lekárom. Ak máte v čase prvej injekcie 15 rokov a viac Gardasil 9 sa má podať podľa 3-dávkovej očkovacej schémy: • Prvá injekcia: vo zvolenom termíne • Druhá injekcia: 2 mesiace po prvej injekcii (nie skôr ako jeden mesiac po prvej dávke) • Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii (nie skôr ako 3 mesiace po druhej dávke) Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Pre viac informácií sa poraďte so svojím lekárom. Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku očkovacej látky Gardasil 9, dokončili očkovaciu schému s očkovacou látkou Gardasil 9. Gardasil 9 sa podáva formou injekcie cez kožu do svalu (uprednostňuje sa sval ramena alebo stehna). Ak zabudnete jednu dávku očkovacej látky Gardasil 9 Ak vynecháte plánovanú injekciu, váš lekár rozhodne, kedy podať vynechanú dávku. Je

dôležité, aby ste sa v súvislosti s opätovnými návštevami kvôli následným dávkam riadili pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak zabudnete alebo nemôžete prísť k lekárovi v stanovenom termíne, poraďte sa so svojím lekárom. Ak vám ako prvú dávku podajú Gardasil 9, na dokončenie očkovacej schémy sa má použiť tiež Gardasil 9 a nie iná očkovacia látka proti HPV. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tejto očkovacej látky, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika. 4. Možné vedľajšie účinky Tak ako všetky očkovacie látky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Po použití očkovacej látky Gardasil 9 sa môžu pozorovať nasledujúce vedľajšie účinky: Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): vedľajšie účinky zistené v mieste podania injekcie (bolesť, opuch a začervenanie) a bolesť hlavy. Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): vedľajšie účinky zistené v mieste podania injekcie (podliatina a svrbenie), horúčka, únava, závrat a nevoľnosť. Keď sa Gardasil 9 podal s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu [nebunková, komponentná] a detskej obrne [inaktivovaná] počas tej istej návštevy lekára, vyskytlo sa viac prípadov opuchu v mieste podania injekcie. Pri očkovacej látke GARDASIL alebo SILGARD sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky a môžu sa tiež pozorovať po podaní očkovacej látky GARDASIL 9: Bola hlásená mdloba, niekedy sprevádzaná trasom alebo stuhnutím. Hoci sú prípady mdloby menej časté, pacientov treba sledovať 15 minút potom, ako dostanú očkovaciu látku proti HPV. Hlásené boli alergické reakcie. Niektoré z týchto reakcií boli závažné. Príznaky môžu zahŕňať ťažkosti s dýchaním, sipot, žihľavku a/alebo vyrážku. Tak ako pri iných očkovacích látkach, vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené počas bežného používania, zahŕňajú: opuchnuté uzliny (krk, podpazušie alebo slabina); svalovú slabosť, nezvyčajné pocity, brnenie v ramenách, nohách a hornej časti tela alebo zmätenosť (Guillainov-Barrého syndróm, akútna diseminovaná encefalomyelitída); vracanie, bolesť kĺbov, bolesť svalov, neobvyklú únavu alebo slabosť, triašku, celkový pocit nepohody, krvácanie alebo podliatiny, ktoré sa tvoria ľahšie, ako je bežné a infekciu kože v mieste podania injekcie. Hlásenie vedľajších účinkov Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku. 5. Ako uchovávať Gardasil 9 Túto očkovaciu látku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí. Nepoužívajte túto očkovaciu látku po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo štítku injekčnej striekačky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 ºC - 8 ºC). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. 6. Obsah balenia a ďalšie informácie Čo Gardasil 9 obsahuje Liečivá sú: vysoko purifikovaný neinfekčný proteín pre každý typ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58) ľudského papilomavírusu. 1 dávka (0,5 ml) obsahuje približne: L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 6 30 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 11 40 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 16 60 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 18 40 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 31 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 33 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 45 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 52 20 mikrogramov L1 proteín2,3 ľudského papilomavírusu1 typ 58 20 mikrogramov 1ľudský papilomavírus = HPV 2L1 proteín vo forme častíc podobných vírusu produkovaný v bunkách kvasiniek (Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (kmeň 1895))

technológiou rekombinantnej DNA. 3adsorbovaný na adjuvans amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,5 miligramu Al) Amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého je použitý v očkovacej látke ako adjuvans. Adjuvanty sa pridávajú na zlepšenie imunitnej odpovede na očkovacie látky. Ďalšie zložky v suspenzii očkovacej látky sú: chlorid sodný, L-histidín, polysorbát 80, bórax a voda na injekciu. Ako vyzerá Gardasil 9 a obsah balenia 1 dávka očkovacej látky Gardasil 9 obsahuje 0,5 ml injekčnej suspenzie. Pred pretrepaním môže Gardasil 9 vyzerať ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. Po dôkladnom pretrepaní to je biela zakalená kvapalina. Gardasil 9 sa dodáva v baleniach po 1 alebo 10 naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca Držiteľ rozhodnutia o registrácii MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francúzsko Výrobca Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holandsko Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: België/Belgique/Belgien MSD Belgium BVBA/SPRL Tél/Tel: +32 (0) 27766211 dpoc_belux@merck.com Lietuva UAB Merck Sharp & Dohme Tel.: +370.5.2780.247 msd_lietuva@merck.com България Мерк Шарп и Доум България ЕООД, тел.: + 359 2 819 3737 info-msdbg@merck.com Luxembourg/Luxemburg MSD Belgium BVBA/SPRL Tél: +32 (0) 27766211 dpoc_belux@merck.com Česká republika Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel.: +420 233 010 111 dpoc_czechslovak@merck.com Magyarország MSD Pharma Hungary Kft. Tel.: + 36.1.888.5300 hungary_msd@merck.com Danmark MSD Danmark ApS Tlf: + 45 4482 4000 dkmail@merck.com Malta Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited. Tel: 8007 4433 (+356 99917558) malta_info@merck.com Deutschland MSD SHARP & DOHME GMBH Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612) e-mail@msd.de Nederland Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153) medicalinfo.nl@merck.com Eesti Merck Sharp & Dohme OÜ Tel.: +372 6144 200 msdeesti@merck.com Norge MSD (Norge) AS Tlf: +47 32 20 73 00 msdnorge@msd.no Ελλάδα MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε. Τηλ: +30 210 98 97 300 dpoc_greece@merck.com Österreich Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 1 26 044 msd-medizin@merck.com España Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Tel: +34 91 321 06 00 msd_info@merck.com Polska MSD Polska Sp. z o.o. Tel.: +48.22.549.51.00 msdpolska@merck.com France MSD VACCINS Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40 Portugal Merck Sharp & Dohme, Lda Tel: +351 21 4465700 clic@merck.com Hrvatska Merck Sharp & Dohme d.o.o. Tel: +385 1 66 11 333 croatia_info@merck.com România Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L Tel: + 4021 529 29 00 msdromania@merck.com Ireland Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited Tel: +353 (0)1 2998700 medinfo_ireland@merck.com Slovenija Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o. Tel: +386.1.520.4201 msd.slovenia@merck.com Ísland Vistor hf. Sími: + 354 535 7000 Slovenská republika Merck Sharp & Dohme, s. r. o Tel: +421 2 58282010 dpoc_czechslovak@merck.com Italia MSD Italia S.r.l. Tel: +39 06 361911 medicalinformation.it@merck.com Suomi/Finland MSD Finland Oy Puh/Tel: +358 (0)9 804 650 info@msd.fi Κύπρος Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700) cyprus_info@merck.com Sverige Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB Tel: +46 77 5700488 medicinskinfo@merck.com Latvija SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Tel: +371.67364.224 msd_lv@merck.com United Kingdom Merck Sharp & Dohme Limited Tel: +44 (0) 1992 467272 medicalinformationuk@merck.com Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR} Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu Posledná zmena: 13/03/2019

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov: Gardasil 9 injekčná

suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke: • Pred pretrepaním môže Gardasil 9 vyzerať ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. • Pred použitím naplnenú injekčnú striekačku dobre pretrepte, aby sa vytvorila suspenzia. Po dôkladnom pretrepaní je to biela zakalená kvapalina. • Pred podaním suspenziu vizuálne skontrolujte na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice a/alebo je zmenená jej farba, vyraďte ju. • V balení sa nachádzajú dve ihly rôznej dĺžky; vyberte podľa veľkosti a hmotnosti pacienta vhodnú ihlu tak, aby sa zabezpečilo intramuskulárne (i.m.) podanie. • Nasaďte ihlu otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je ihla pevne pripevnená na injekčnej striekačke. Podajte celú dávku podľa štandardného protokolu. • Ihneď podajte intramuskulárnu (i.m.) injekciu, uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna. • Očkovacia látka sa má použiť tak, ako je dodávaná. Má sa použiť celá odporúčaná dávka očkovacej látky. Všetka nepoužitá očkovacia látka alebo odpad vzniknutý z očkovacej látky sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.