

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gardasil 9 инжекционна суспензия

Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Адсорбирана 9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна)

(Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed))

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 6 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 6 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	30 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 11 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 11 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	40 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 16 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 16 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	60 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 18 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 18 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	40 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 31 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 31 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 33 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 33 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 45 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 45 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 52 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 52 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 58 L1 протеин <sup>2,3</sup> ( <i>Human Papillomavirus<sup>1</sup> Type 58 L1 protein<sup>2,3</sup></i> )	20 микрограма

<sup>1</sup>Човешки папиломавирус = HPV.

<sup>2</sup>L1 протеин под формата на вирусоподобни частици, произведени в дрождени клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1 895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

<sup>3</sup>адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (0,5 милиграма Al).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия

Бистра течност с бяла утайка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Gardasil 9 е показан за активно имунизирани лица след 9-годишна възраст, за предпазване от следните HPV заболявания:

- Премалигнени лезии и карцином, засягащ цервикса, вулвата, вагината и ануса, причинени от ваксиналните HPV типове.
- Генитални брадавици (*Condyloma acuminata*), причинени от определени HPV типове.

Вижте точки 4.4 и 5.1 за важна информация относно данните, които подкрепят тези показания.

Gardasil 9 трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

### Дозировка

*Лица на възраст от 9 до 14 години включително към момента на първото инжектиране*  
Gardasil 9 може да се прилага по 2-дозова схема (0, 6 – 12 месеца) (вж. точка 5.1). Втората доза трябва да се постави между 5 и 13 месеца след първата доза. Ако втората доза се постави по-рано от 5 месеца след първата, винаги трябва да се поставя и трета доза.

Gardasil 9 може да се приложи по 3-дозова схема (0, 2, 6 месеца). Втората доза трябва да се приложи не по-рано от един месец след първата, а третата доза трябва да се приложи не по-рано от 3 месеца след втората. Трите дози трябва да се приложат в рамките на период от 1 година.

*Лица на възраст 15 години и по-големи към момента на първото инжектиране*  
Gardasil 9 трябва да се прилага по 3-дозова схема (0, 2, 6 месеца).

Втората доза трябва да се приложи не по-рано от един месец след първата, а третата доза трябва да се приложи не по-рано от 3 месеца след втората. Трите дози трябва да се приложат в рамките на период от 1 година.

Gardasil 9 трябва да се прилага съгласно официалните препоръки.

Препоръчително е лица, на които като първа доза е поставен Gardasil 9, да завършат имунизационния курс с Gardasil 9 (вж. точка 4.4).

Необходимостта от бустер доза не е установена.

Не са провеждани проучвания с приложение на смесени схеми (взаимозаменяеми) с ваксини срещу HPV и Gardasil 9.

Лица, които са преминали 3-дозовата имунизационна схема с четиривалентна ваксина за HPV типове 6, 11, 16, и 18 (Gardasil), наричана по-надолу qHPV ваксина, могат да бъдат ваксинирани с 3 дози Gardasil 9 (вж. точка 5.1). В някои страни qHPV ваксината беше известна също като Silgard.

*Педиатрична популация (деца на възраст < 9 години)*

Безопасността и ефикасността на Gardasil 9 при деца на възраст под 9 години не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

### Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага като интрамускулна инжекция. Предпочитаното място е делтоидната област в горната част на мишницата или горната предно-латерална област на бедрото.

Gardasil 9 не трябва да се инжектира вътресъдово, подкожно или интрадермално. Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с каквито и да е други ваксини и разтвор.

За указания относно работа с ваксината преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лица със свръхчувствителност след предходно приложение на Gardasil 9 или Gardasil/Silgard, не трябва да получават Gardasil 9.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Решението да се ваксинира индивид трябва да става след преценка на риска от предходна експозиция на HPV и потенциалната полза от имунизацията.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги следва да има готовност за съответно медицинско лечение и наблюдение в случай на редки анафилактични реакции след прилагане на ваксината.

Особено при юноши, след ваксиниране, а дори и преди това, може да настъпи синкоп (припадък), понякога свързан с падане, като психогенен отговор към инжекцията с игла. Това може да бъде придружено от определени неврологични признаци, като преходно зрително смущение, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Затова е необходимо наблюдение за около 15 минути след имунизация. Важно е да съществуват процедури за избягване на нараняване вследствие на припадък.

Имунизацията трябва да се отложи при хора, които имат остро, тежко фебрилно заболяване. В същото време, наличието на лека инфекция, като лека форма на инфекция на горните дихателни пътища или леко повишена температура, не представлява противопоказание за имунизацията.

Както при всяка ваксина, имунизацията с Gardasil 9 може да не доведе до защита на всички ваксинирани.

Ваксината може да предпази само от заболявания, които се причиняват от HPV типове, за които е предназначена (вж. точка 5.1). Поради това трябва да продължи вземането на предпазни мерки срещу полово предавани болести.

Ваксината е само за профилактично приложение и няма ефект върху HPV инфекции или развито клинично заболяване. Ваксината не е демонстрирала терапевтичен ефект. Поради това ваксината не е показана за лечение на цервикален, вулварен, вагинален и анален карцином, високостепенни цервикални, вулварни, вагинални и анални диспластични лезии или генитални кондилони. Освен това, не е предназначена за предотвратяване прогресирането на други доказано HPV-свързани лезии.

Gardasil 9 не предотвратява лезии, причинени от ваксинален HPV тип при лица, които са инфектирани с този HPV тип в момента на имунизацията.

Имунизацията не замества рутинния цервикален скрининг. Тъй като няма ваксина, която да е 100 % ефективна и Gardasil 9 не осигурява защита срещу всеки HPV тип или срещу HPV инфекции, съществуващи към момента на имунизацията, рутинното цервикално скриниране остава от критично значение и трябва да се осъществява в съответствие с местните препоръки.

Липсват данни за приложението на Gardasil 9 при лица с нарушена имунна реактивност. Безопасността и имуногенността на qHPV ваксината са оценени при лица на възраст 7 до 12 години, за които е известно, че са инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (Human Immunodeficiency Virus, HIV) (вж. точка 5.1).

Лицата с нарушена имунна реактивност, дължаща се на прилагането на мощно имуносупресивно лечение, генетичен дефект, инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) или други причини, може да не отговорят на ваксината.

Тази ваксина трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването, тъй като при интрамускулно приложение при тези лица може да се получи кървене.

Дългосрочни проучвания за проследяване продължават понастоящем, за да се определи продължителността на защитата (вж. точка 5.1).

Няма данни за безопасност, имуногенност и ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на Gardasil 9 с други двувалентни или четиривалентни HPV ваксини.

### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Безопасността и имуногенността при лица, получили имуноглобулин или продукти, получени от кръв, 3 месеца преди имунизация, не са проучени в клинични изпитвания.

### Приложение с други ваксини

Gardasil 9 може да се прилага съпътстващо с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус (T), както и с коклюш (безклетъчна, компонентна) (ap) и/или полиомиелит (инактивиран) (IPV) (dTар, dT-IPV, dTар-IPV ваксини), без значимо повлияване на антитяло-отговора към някой от компонентите на всяка от ваксините. Основава се на резултатите от клинично изпитване, при което комбинирана dTар-IPV ваксина е приложена съпътстващо с първата доза Gardasil 9 (вж. точка 4.8).

### Приложение с хормонални контрацептиви

При клинични проучвания 60,2 % от жените на възраст 16 до 26 години, които са получили Gardasil 9, използват хормонални контрацептиви през периода на имунизация в клиничните проучвания. Използването на хормонални контрацептиви по-скоро не оказва влияние върху типа на имунния отговор към Gardasil 9.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Постмаркетингови данни за бременни жени не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на Gardasil 9, когато е приложен по време на бременност.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Шестгодишен регистър на бременността за Gardasil 9 проследява проспективно 180 жени, от които има 69 бременности с известни резултати. Честотите на спонтанни аборти и сериозни вродени дефекти са съответно 4,3 % от бременностите (3/69) и 4,5 % от живородените кърмачета (3/67). Тези честоти са в съответствие с изчислените фонові честоти. Тези данни подкрепят подобните резултати от петгодишен регистър на бременността за qHPV ваксина, в който са включени 1 640 бременности с известни резултати.

Тези данни обаче се считат за недостатъчни, за да се препоръча използването на Gardasil 9 по време на бременност. Ваксинирането трябва да се отложи до приключване на бременността (вж. точка 5.1).

### Кърмене

Gardasil 9 може да се използва по време на кърмене.

Общо 92 жени са кърмили през имунизационния период на клиничните проучвания на Gardasil 9 при жени на възраст 16 до 26 години. В тези проучвания имуногенността на ваксината е сравнима при кърмещи жени и жени, които не кърмят. В допълнение, профилът на нежеланите реакции при кърмещите жени е сравним с този на жените в общата популация, наблюдавана за безопасност. Не са съобщени свързани с ваксината сериозни нежелани събития при новородени, кърмени по време на имунизационния период.

### Фертилитет

Липсват данни при хора относно ефекта на Gardasil 9 върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Gardasil 9 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, някои от ефектите, изброени в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

В 7 клинични изпитвания на участниците е приложен Gardasil 9 в деня на включване и приблизително 2 и 6 месеца след това. Безопасността е оценена като е използвана ваксинационна карта за отчитане (vaccination report card, VRC) на наблюдението в продължение на 14 дни след всяко инжектиране на Gardasil 9. Общо 15 776 участници (10 495 участници на възраст 16 до 26 години и 5 281 юноши на възраст 9 до 15 години при включване в проучването) са получили Gardasil 9. Няколко участници (0,1 %) са прекъснали поради нежелани събития.

В едно от тези клинични изпитвания, което включва 1 053 здрави юноши на възраст 11 до 15 години, при съпътстващо приложение на първата доза Gardasil 9 с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна) и полиомиелит (инактивирана), са съобщени повече реакции на мястото на инжектиране (подуване, еритема), главоболие и пирексия. Наблюдаваните разлики са < 10 % и при по-голямата част от участниците нежеланите реакции са съобщени като леки до умерени по интензитет (вж. точка 4.5).

В клинично изпитване, което включва 640 участници на възраст 27 до 45 години и 570 участници на възраст 16 до 26 години, на които е приложен Gardasil 9, профилът на безопасност на Gardasil 9 е сравним между двете възрастови групи.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции с Gardasil 9 са реакции в мястото на инжектиране (84,8 % от имунизираниите до 5 дни след всяка визита за имунизираниите) и главоболие (13,2 % от имунизираниите до 15 дни след всяка визита за имунизираниите). Тези нежелани реакции са обикновено с лека или умерена степен на интензитет.

## Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са категоризирани според честотата, като се използва следната конвенция:

- Много чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )
- Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

### Клинични изпитвания

Таблица 1 представя нежеланите реакции, определени като поне вероятно свързани с имунизацията и наблюдавани при ваксинираните с Gardasil 9 с честота, не по-малка от 1,0 % в 7 клинични изпитвания (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 и 009, N=15 776 участници) (вж. точка 5.1 за описание на клиничните изпитвания).

### Постмаркетингов опит

Таблица 1 включва също нежелани събития, които са съобщени спонтанно по време на постмаркетинговата употреба на Gardasil 9 в световен мащаб. Тяхната честота е оценена въз основа на съответните клинични изпитвания.

Таблица 1: Нежелани реакции след прилагане на Gardasil 9 в клинични изпитвания и нежелани събития от постмаркетингови данни

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Лимфаденопатия*
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност*
	С неизвестна честота	Анафилактични реакции*
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Синкоп, придружен в някои случаи от тонично-клонични движения*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
	Нечести	Повръщане*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария*
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителна тъкан	Нечести	Артралгия*, миалгия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	На мястото на инжектиране: болка, подуване, еритема
	Чести	Пирексия, умора, На мястото на инжектиране: пруритус, посиняване
	Нечести	Астения*, втрисане*, неразположение*, възел на мястото на инжектиране*

\*Нежелани събития, съобщени по време на постмаркетинговата употреба на Gardasil 9. Честотата е оценена въз основа на съответните клинични изпитвания. Честотата за събития, които не са наблюдавани при клинични изпитвания, е показана в категорията „с неизвестна честота“.

### *qHPV ваксина*

Таблица 2 включва нежелани събития, които са съобщени спонтанно по време на постмаркетинговата употреба на qHPV ваксина. Опитът по отношение на безопасността при

постмаркетинговата употреба на qHPV ваксина съответства с този при Gardasil 9, тъй като ваксините съдържат L1 протеини на 4 еднакви HPV типа.

Тъй като тези събития се съобщават доброволно от популация с неустановен размер, не е възможно, за всички случаи, надеждно да бъде оценена тяхната честота или да се установи причинна връзка с експозицията на ваксината.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на qHPV ваксина

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Целулит на мястото на инжектиране
Наушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактични реакции, бронхоспазм
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Остър дисеминиран енцефаломиелит, синдром на Guillain-Barré

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

#### **4.9 Предозиране**

Няма съобщени случаи на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ваксини, Ваксини срещу папиломавирус, АТС код: J07BM03

#### Механизъм на действие

Gardasil 9 е адювантна неинфекциозна, рекомбинантна, 9-валентна ваксина. Тя е приготвена от високопречистени вирусоподобни частици (virus-like particles, VLPs) от основния капсид L1 протеин на четири HPV типа (6, 11, 16, 18), същите като в qHPV ваксината, и на 5 допълнителни HPV типа (31, 33, 45, 52, 58). Тя съдържа същия аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант като qHPV ваксината. VLPs не могат да инфектират клетки, да се възпроизведат или да причиняват заболяване. Счита се, че ефикасността на LI VLP ваксините се медира от развитието на хуморален имунен отговор. Включените във ваксината генотипове HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ще бъдат наричани ваксинални HPV типове.

Въз основа на епидемиологични проучвания се очаква Gardasil 9 да предпазва от HPV типове, които причиняват приблизително: 90 % от случаите на цервикален карцином, над 95 % от случаите на аденокарцином *in situ* (adenocarcinoma in situ - AIS), 75-85 % от случаите на високостепенна цервикална интраепителна неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN 2/3), 85-90 % от свързаните с HPV случаи на вулварен карцином, 90-95 % от свързаните с HPV случаи на високостепенна вулварна интраепителна неоплазия (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN 2/3), 80-85 % от свързан с HPV вагинален карцином, 75-85 % от свързаните с HPV случаи на високостепенна вагинална интраепителна неоплазия (vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN 2/3), 90-95 % от свързан с HPV анален карцином, 85-90 % от свързаните с HPV случаи на

високостепенна анална интраепителна неоплазия (anal intraepithelial neoplasia, AIN 2/3) и 90 % от гениталните кондиломи.

Показанието на Gardasil 9 се основава на:

- демонстриране на ефикасност на qHPV ваксината за предпазване от персистираща инфекция и заболяване, свързани с HPV типове 6, 11, 16 и 18, при жени на възраст 16 до 45 години и мъже на възраст 16 до 26 години.
- демонстриране на неинфериорна имуногенност на Gardasil 9 спрямо qHPV ваксината за предпазване от HPV типове 6, 11, 16 и 18 при момичета на възраст 9 до 15 години, при жени и мъже на възраст 16 до 26 години; следователно, може да се направи заключение, че ефикасността на Gardasil 9 срещу персистираща инфекция и заболяване, свързани с HPV типове 6, 11, 16 или 18, е сравнима с тази на qHPV ваксината.
- демонстриране на ефикасност срещу персистираща инфекция и заболяване, свързани с HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 при момичета и жени на възраст 16 до 26 години
- демонстриране на неинфериорна имуногенност срещу HPV типове на Gardasil 9 при момчета и момичета на възраст 9 до 15 години, мъже на възраст 16 до 26 години и жени на възраст 27 до 45 години, в сравнение с момичета и жени на възраст 16 до 26 години.

### Клинични проучвания на Gardasil 9

Ефикасността и/или имуногенността на Gardasil 9 са оценени в десет клинични проучвания. Клиничните проучвания за оценка на ефикасността на Gardasil 9 спрямо плацебо са неприемливи, тъй като имунизиранието с HPV ваксина се препоръчва и прилага в много страни за защита от HPV инфекция и заболяване.

Поради това, основно клинично проучване (Протокол 001) оценява ефикасността на Gardasil 9 спрямо qHPV ваксина като сравнителен продукт.

Ефикасността срещу HPV типове 6, 11, 16 и 18 е оценена основно посредством свързваща стратегия, която демонстрира сравнима имуногенност (измерена посредством средни геометрични титри (Geometric Mean Titres, GMT) на Gardasil 9 спрямо qHPV ваксина (Протокол 001, GDS01C/Протокол 009 и GDS07C/Protocol 020).

В основното проучване Протокол 001, ефикасността на Gardasil 9 срещу HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 е оценена в сравнение с qHPV ваксина при жени на възраст 16 до 26 години (N=14 204: 7 099, получили Gardasil 9; 7 105, получили qHPV ваксина).

Протокол 002 оценява имуногенността на Gardasil 9 при момичета и момчета на възраст 9 до 15 години и при жени на възраст 16 до 26 години (N=3 066: 1 932 момичета; 666 момчета; и 468 жени, получили Gardasil 9).

Протокол 003 оценява имуногенността на Gardasil 9 при мъже на възраст 16 до 26 години и при жени на възраст 16 до 26 години (N=2 515: 1 103 хетеросексуални мъже (ХМ); 313 мъже, които правят секс с мъже (МСМ) и 1 099 жени, получили Gardasil 9).

Протокол 004 оценява имуногенността на Gardasil 9 при жени на възраст 16 до 45 години (N=1 210: 640 жени на възраст 27 до 45 години и 570 жени на възраст 16 до 26 години).

Протоколи 005 и 007 оценяват съпътстващото приложение на Gardasil 9 с ваксини, препоръчвани рутинно при момичета и момчета на възраст 11 до 15 години (N=2 295).

Протокол 006 оценява приложението на Gardasil 9 при момичета и жени на възраст 12 до 26 години, с предходно имунизирани с qHPV ваксина (N=921; 615, получили Gardasil 9 и 306, получили плацебо).

GDS01C/Протокол 009 оценява имуногенността на Gardasil 9 при момичета на възраст 9 до 15 години (N=600; 300, получили Gardasil 9 и 300, получили qHPV ваксина).

GDS07C/Протокол 020 оценява имуногенността на Gardasil 9 при мъже на възраст 16 до 26 години (N=500; 249, получили Gardasil 9 и 251, получили qHPV ваксина).

Протокол 010 оценява имуногенността на 2 дози Gardasil 9 при момичета и момчета на възраст 9 до 14 години и на 3 дози Gardasil 9 при момичета на възраст 9 до 14 години и при жени на възраст 16 до 26 години (N = 1 518; 753 момичета; 451 момичета и 314 жени).

## **Проучвания в подкрепа на ефикасността на Gardasil 9 срещу HPV типове 6, 11, 16, 18**

### **Ефикасност на qHPV ваксината срещу HPV типове 6, 11, 16, 18**

Ефикасността и дългосрочната ефективност на qHPV ваксината срещу заболявания, свързани с HPV типове 6-, 11-, 16- и 18, които се явяват крайни точки, са доказани в клинични проучвания при PPE (Per Protocol Efficacy) популацията. PPE популацията се състои от участници, които са получили всичките 3 имунизации с qHPV ваксината в рамките на 1 година от включването им в основното проучване, без големи отклонения от протокола и които са серонегативни към съответния(те) HPV тип(ове) (типове 6, 11, 16 и 18) преди доза 1, както и сред участниците на възраст 16 години и по-големи към момента на включване в основното проучване, които са PCR негативни към съответния(те) HPV тип(ове) преди доза 1 до един месец след доза 3 (месец 7).

При жени на възраст 16 до 26 години (N=20 541) ефикасността срещу HPV 16- и 18-свързаните CIN2/3, AIS или цервикален карцином е 98,2 % (95 % CI: 93,5; 99,8) на базата на проследяване до 4 години (медиана 3,6 години); ефикасността срещу заболяванията, свързани с HPV 6, 11, 16 или 18, е 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2) при CIN или AIS, 100 % (95 % CI: 67,2; 100) при VIN2/3, 100 % (95 % CI: 55,4; 100) при VaIN2/3 и 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9) при генитални брадавици.

При жени на възраст 24 до 45 години (N=3 817) ефикасността срещу свързани с HPV типове 6, 11, 16 и 18 персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и генитални лезии, CIN от всяка степен, AIS и цервикален карцином, е 88,7 % (95 % CI: 78,1; 94,8).

При мъже на възраст 16 до 26 години (N=4 055) ефикасността срещу заболяванията, свързани с HPV 6, 11, 16 или 18, е 74,9 % (95 % CI: 8,8; 95,4) при AIN 2/3 (проследяване с медиана на продължителност 2,15 години), 100,0 % (95 % CI: 52,1; 100) при пенилна/перинеална/перианална интраепителна неоплазия (PIN) 1/2/3 и 89,3 % (95 % CI: 65,3; 97,9) при генитални брадавици (проследяване с медиана на продължителност 4 години).

В дългосрочно разширено неинтервенционно обсервационно проучване при жени на възраст 16-23 години (n = 2 121) не са наблюдавани случаи на високостепенна CIN приблизително в продължение на до 14 години. В това проучване трайна защита е демонстрирана статистически в продължение на приблизително 12 години.

В дългосрочни разширения на клиничните проучвания не са наблюдавани случаи на високостепенна интраепителна неоплазия и генитални брадавици:

- в продължение на 10,7 години при момичета (n=369) и 10,6 години при момчета (n=326) на възраст 9-15 години при имунизирани (с медиана на проследяване съответно 10,0 години и 9,9 години);
- в продължение на 11,5 години при мъже (n=917) на възраст 16-26 години при имунизирани (с медиана на проследяване 9,5 години); и в продължение на 10,1 години при жени (n = 685) на възраст 24-45 години при имунизирани (с медиана на проследяване 8,7 години).

### **Имуногенност, свързваща qHPV ваксината с Gardasil 9 при HPV типове 6, 11, 16, 18**

Сравнението на Gardasil 9 с qHPV ваксина по отношение на HPV типове 6, 11, 16 и 18 е направено при популация жени на възраст 16 до 26 години от протокол 001, момичета на

възраст 9 до 15 години от GDS01C/Протокол 009 и мъже на възраст 16 до 26 години от GDS07C/Протокол 020.

Статистически анализ за неинфериорност, направен на Месец 7, сравнява cLIA на анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 GMT между участниците, на които е приложен Gardasil 9 и участниците, на които е приложен Gardasil. Иmunният отговор към Gardasil 9, измерен чрез GMT, е неинфериорен по отношение на имунния отговор към Gardasil (Таблица 3). В клиничните проучвания 98,2 % до 100 % от участниците, на които е приложен Gardasil 9, са развили серопозитивност към антителата срещу всички 9 ваксинални типа до Месец 7, във всички изследвани групи. В протокол 001 GMT при HPV-6, -11, -16 и -18 са сравними при участници, на които е прилагана qHPV ваксина или Gardasil 9 за период от поне 3,5 години.

Таблица 3: Сравнение на имунния отговор (на базата на cLIA) между Gardasil 9 и qHPV ваксина за HPV типове 6, 11, 16 и 18 в PPI (Per Protocol Immunogenicity)\* популация от момичета на възраст 9 до 15 години и жени и мъже на възраст 16 до 26 години

ПОПУЛАЦИЯ	Gardasil 9		qHPV ваксина		Gardasil 9/ qHPV ваксина	
	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /ml	GMT съотношение	(95 % CI) <sup>#</sup>
<b>Анти-HPV 6</b>						
момичета на възраст 9 до 15 години	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)
жени на възраст 16 до 26 години	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) <sup>†</sup>
мъже на възраст 16 до 26 години	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) <sup>†</sup>
<b>Анти-HPV 11</b>						
момичета на възраст 9 до 15 години	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)
жени на възраст 16 до 26 години	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) <sup>†</sup>
мъже на възраст 16 до 26 години	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) <sup>†</sup>
<b>Анти-HPV 16</b>						
момичета на възраст 9 до 15 години	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) <sup>†</sup>
жени на възраст 16 до 26 години	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) <sup>†</sup>
мъже на възраст 16 до 26 години	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) <sup>†</sup>
<b>Анти-HPV 18</b>						
момичета на възраст 9 до 15 години	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) <sup>†</sup>

ПОПУЛАЦИЯ	Gardasil 9		qHPV ваксина		Gardasil 9/ qHPV ваксина	
	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /ml	GMT съотношение	(95 % CI) <sup>#</sup>
жени на възраст 16 до 26 години	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) <sup>¶</sup>
мъже на възраст 16 до 26 години	249 (234)	884,3 (766,4; 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) <sup>¶</sup>

\*РРІ популацията се състои от участници, които са получили всичките три имунизации в рамките на предварително определени дни, нямат големи отклонения от протокола на проучването, отговарят на предварително определените критерии за интервала между визитите на Месец 6 и Месец 7, серонегативни към съответния(те) HPV тип(ове) (типове 6, 11, 16 и 18) преди доза 1, а при жените на възраст 16 до 26 години - PCR негативни към съответния(те) HPV тип(ове) преди доза 1 до един месец след доза 3 (месец 7).

<sup>§</sup>mMU=мили-Merck единици (milli-Merck units).

<sup>¶</sup>p-value < 0,001.

<sup>#</sup>За демонстриране на неинфериорност се изисква долната граница на 95 % CI на GMT съотношението да е по-висока от 0,67.

CI=Доверителен интервал (Confidence Interval).

GMT=Средни геометрични титри (Geometric Mean Titres).

cLIA= Сравнителен Luminex имунологичен тест (Competitive Luminex Immunoassay).

N=Брой участници, рандомизирани в съответната група за имунизация, които са получили най-малко една инжекция.

n=Брой участници, включени в анализа.

### Проучвания в подкрепа на ефикасността на Gardasil 9 срещу HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58

Ефикасността на Gardasil 9 при жени на възраст 16 до 26 години е оценена в двойносляпо, рандомизирано клинично проучване, с активен сравнителен продукт (Протокол 001), в което са включени общо 14 204 жени (Gardasil 9 = 7 099; qHPV ваксина = 7 105). Участниците са проследени до 67 месеца след прилагане на доза 3 с медиана на продължителност 43 месеца след прилагане на доза 3.

Gardasil 9 е ефикасен при предпазване от HPV 31-, 33-, 45-, 52- и 58-свързана персистираща инфекция и заболяване (Таблица 4). Gardasil 9 намалява също честотата на HPV 31-, 33-, 45-, 52- и 58-свързани отклонения в цитонамазката (ПАП тест), цервикалните процедури и процедури, свързани с външните гениталии (напр. биопсии), и процедурите за дефинитивно лечение на цервикса (Таблица 4).

Таблица 4: Анализ на ефикасността на Gardasil 9 срещу HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 в РРЕ<sup>‡</sup>популация при жени на възраст 16 до 26 години

Крайна точка - заболяване	Gardasil 9 N=7 099		qHPV ваксина N=7 105		%Ефикасност** (95 % CI)
	n	Брой случаи*	n	Брой случаи*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързани CIN 2/3, AIS, цервикален карцином, VIN 2/3, VaIN 2/3, вулварен карцином и вагинален карцином <sup>а</sup>	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0; 99,9)

Крайна точка - заболяване	Gardasil 9 N=7 099		qHPV ваксина N=7 105		%Ефикасност** (95 % CI)
	n	Брой случаи*	n	Брой случаи*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързани CIN 2/3 или AIS <sup>a</sup>	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5; 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързани CIN2	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5; 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързана CIN3	5 949	0	5 943	7	100 (39,4; 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързани VIN 2/3, VaIN 2/3	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързана персистираща инфекция $\geq$ 6 месеца <sup>§</sup>	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6; 97,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързана персистираща инфекция $\geq$ 12 месеца <sup>¶</sup>	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1; 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързана ASC-US HR HPV позитивни или положителни ПАП <sup>#</sup> отклонения	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2; 95,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-свързани цервикални процедури за дефинитивно лечение <sup>†</sup>	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0; 96,8)

<sup>‡</sup>РРЕ популацията се състои от участници, които са получили всичките 3 имунизации в рамките на 1 година от включването, нямат големи отклонения от протокола на проучването и са неинфектирани (PCR негативни и серонегативни) със съответния(те) HPV тип(ове) (типове 31, 33, 45, 52 и 58) преди доза 1, и са останали PCR негативни към съответния(те) HPV тип(ове) до един месец след доза 3 (месец 7).

N=Броят на участниците, рандомизирани в съответната имунизационна група, които са получили поне една инжекция.

N=Броят на участниците, включени в анализа.

<sup>§</sup>Персистираща инфекция, открита в проби от две или повече последователни визити с интервал от 6 месеца ( $\pm$ 1 месец прозорец между визитите).

<sup>¶</sup>Персистираща инфекция, открита в проби от три или повече последователни визити с интервал от 6 месеца ( $\pm$ 1 месец прозорец между визитите).

<sup>#</sup>Тест на Papanicolaou (ПАП-тест).

CI=Доверителен интервал (Confidence Interval).

ASC-US= Атипични сквамозни клетки с неопределено значение (Atypical squamous cells of undetermined significance).

HR=висок риск (High Risk).

\*Брой участници с най-малко една проследяваща визита след Месец 7.

\*\*Участниците са проследени до 67 месеца след доза 3 (медиана 43 месеца след доза 3).

<sup>a</sup> В РРЕ популацията не са диагностицирани случаи на цервикален карцином, VIN2/3, вулварен и вагинален карцином.

<sup>†</sup> Бримкова електрохирургична ексцизия (Loop electrosurgical excision procedure (LEEP-процедура)) или конизация.

**Допълнителна оценка на ефикасността на Gardasil 9 срещу ваксиналните HPV типове**  
Тъй като ефикасността на Gardasil 9 не би могла да се оцени спрямо плацебо, са проведени следните експлораторни анализи.

**Оценка на ефикасността на Gardasil 9 срещу високостепенни цервикални заболявания, причинени от ваксиналните HPV типове в РРЕ популацията**

Ефикасността на Gardasil 9 срещу CIN 2, свързани с ваксиналните HPV типове, в сравнение с qHPV ваксина, е 94,4 % (95 % CI 78,8; 99,0) с 2/5 952 срещу 36/5 947 случая. Ефикасността на Gardasil 9 срещу CIN 3, свързани с ваксиналните HPV типове, в сравнение с qHPV ваксина, е 100 % (95 % CI 46,3; 100,0) с 0/5 952 срещу 8/5 947 случая.

### **Действие на Gardasil 9 спрямо цервикална биопсия и процедури за дефинитивно лечение, свързани с ваксиналните HPV типове в РРЕ популацията**

Ефикасността на Gardasil 9 спрямо цервикална биопсия, свързана с ваксиналните HPV типове, в сравнение с qHPV ваксината, е 95,9 % (95 % CI 92,7; 97,9) с 11/6 016 срещу 262/6 018 случая.

Ефикасността на Gardasil 9 срещу цервикалното дефинитивно лечение (включително бримкова електрохирургична ексцизия (loop electrosurgical excision procedure [LEEP-процедура]) или конизация), свързано с ваксиналните HPV типове, в сравнение с qHPV ваксината, е 90,7 % (95 % CI 76,3; 97,0) с 4/6 016 срещу 43/6 018 случая.

### **Дългосрочни проучвания за ефективност**

Една подгрупа участници се проследява за период от 10 до 14 години след имунизирание с Gardasil 9 за безопасност, имуногенност и ефективност срещу клинични заболявания, свързани с HPV типове във ваксината.

В дългосрочните разширения на клиничните проучвания Протоколи 001 и 002, ефективността е наблюдавана в РРЕ популацията. РРЕ популацията се състои от участници:

- на които са поставени всички 3 ваксинации до една година от включването, без съществени отклонения от протокола на проучването,
- които са серонегативни към съответния(те) ваксинален(и) HPV тип(ове) преди доза 1 и сред жени на възраст 16 до 26 години, PCR негативни към съответния(те) ваксинален(и) HPV тип(ове) преди доза 1 до един месец след доза 3 (Месец 7).

В неинтервенционното обсервационно проучване Протокол 001 при жени (n = 1 628) на възраст 16 до 26 години при имунизирание с Gardasil 9, в продължение на 13,6 години след доза 3 (с медиана на проследяване 10,4 години) не са наблюдавани случаи на високостепенна CIN, свързана с ваксиналните HPV типове.

В разширението на проучване Протокол 002 не са наблюдавани случаи на високостепенна интраепителна неоплазия или генитални брадавици в продължение на 11,0 години след доза 3 (с медиана на проследяване 10,0 години) при момичета (n = 872) и в продължение на 10,6 години след доза 3 (с медиана на проследяване 9,9 години) при момчета (n=262) на възраст 9 до 15 години при имунизирание с Gardasil 9. Честотата на инфекции, персистиращи 6 месеца, които са свързани с ваксиналните HPV типове при момичета и момчета, наблюдавани по време на проучването, са съответно 52,4 и 54,6 на 10 000 човекогодини и са в диапазона на честотата, очакван при ваксинираните кохорти на сходна възраст (въз основа на резултати от предишни проучвания за ефикасност на Gardasil 9 и qHPV ваксината).

### **Имуногенност**

Минималното ниво анти-HPV титри, осигуряващо протективна ефикасност, не е установено.

За оценка на имуногенността при всеки ваксинален HPV тип са използвани типовоспецифични имунологични тестове с типовоспецифични стандарти. С тези тестове се измерват антителата срещу неутрализиращи епитопи на всеки отделен HPV тип. Скалите за тези тестове са уникални за всеки HPV тип; следователно не е подходящо да се правят сравнения между типовете и с други тестове.

### **Имунен отговор към Gardasil 9 на Месец 7**

Имуногенността е измерена посредством (1) процента участници, които са серопозитивни за антитела срещу съответния ваксинален HPV тип и (2) средния геометричен титър (Geometric Mean Titre, GMT).

Gardasil 9 индуцира силни анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16, анти-HPV 18, анти-HPV 31, анти-HPV 33, анти-HPV 45, анти-HPV 52 и анти-HPV 58 отговори, измерени на Месец 7 в Протоколи 001, 002, 004, 005, 007 и GDS01C/Протокол 009. В клиничните проучвания 99,2 % до 100 % от получилите Gardasil 9, развиват серопозитивност за антителата срещу всички 9 ваксинални типа до Месец 7, във всички изследвани групи. GMT са по-високи при момичета и момчета, отколкото при жени на възраст 16 до 26 години, и по-високи при момчета, отколкото при момичета и жени. Както се очаква, при жени на възраст 27 до 45 години (Протокол 004) наблюдаваните GMT са по-ниски от тези, наблюдавани при жени на възраст 16 до 26 години.

Анти-HPV отговорите на Месец 7 при момичета/момчета на възраст 9 до 15 години са сравними с анти-HPV отговорите при жени на възраст 16 до 26 години в комбинираната база данни от проучванията за имуногенност на Gardasil 9.

На базата на това съотнасяне на имуногенността се прави заключение за ефикасността на Gardasil 9 при момичета и момчета на възраст 9 до 15 години.

В протокол 003 GMT на анти-HPV антителата на Месец 7 при момчета и мъже (XM) на възраст 16 до 26 години са сравними с GMT на анти-HPV антителата при момичета и жени на възраст 16 до 26 години за ваксиналните HPV типове. При MCM на възраст 16 до 26 години също е наблюдавана висока имуногенност, макар и по-ниска отколкото при XM, подобно на qHPV ваксината. В Протокол 020/GDS07C GMT на анти-HPV антителата на Месец 7 при момчета и мъже (XM) на възраст 16 до 26 години са сравними с GMT на антителата при момчета и мъже (XM) на възраст 16 до 26 години, на които е прилагана qHPV ваксина за HPV типове 6, 11, 16 и 18. Тези резултати подкрепят ефикасността на Gardasil 9 при мъжката популация.

В Протокол 004 GMT на анти-HPV антителата на Месец 7 при жени на възраст 27 до 45 години са неинфериорни по отношение на GMT на анти-HPV антителата при момичета и жени на възраст 16 до 26 години за HPV типове 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 с GMT съотношение между 0,66 и 0,73. В *post hoc* анализ на HPV типове 6 и 11 GMT съотношението е 0,81 и 0,76 съответно. Тези резултати са в подкрепа на ефикасността на Gardasil 9 при жени на възраст 27 до 45 години.

### **Персистиране на имунния отговор на Gardasil 9**

В дългосрочно разширение на клиничните проучвания Протокол 001 и 002 се наблюдава персистиране на антитяло-отговора:

- за най-малко 5 години при жени на възраст 16 до 26 години при имунизирането с Gardasil 9; в зависимост от типа HPV, 78 до 100 % от участниците са оценени като серопозитивни; ефикасността, обаче, е запазена при всички участници, независимо от серопозитивния статус, при всеки ваксинален HPV тип, до края на проучването (до 67 месеца след доза 3, проследяване с медиана на продължителност 43 месеца след доза 3),
- за най-малко 10 години при момичета и момчета на възраст 9 до 15 години при имунизирането с Gardasil 9; в зависимост от типа HPV, 81 до 98 % от участниците са оценени като серопозитивни.

### **Данни за анамнестичен (имунна памет) отговор**

Данни за анамнестичен отговор се наблюдават при ваксинирани жени, които са били серопозитивни към съответния(ите) HPV тип(ове) преди ваксинация. В допълнение, при жените (n = 150), на които са приложени 3 дози Gardasil 9 в Протокол 001 и допълнителна доза 5 години по-късно, се наблюдава бърз и силен анамнестичен отговор, който превъзхожда анти-HPV GMT, наблюдавани 1 месец след доза 3.

## **Приложение на Gardasil 9 при лица, предходно ваксинирани с qHPV ваксина**

Протокол 006 оценява имуногенността на Gardasil 9 при 921 момичета и жени (на възраст 12 до 26 години), които преди това са били ваксинирани с qHPV ваксина. При участниците с приложена Gardasil 9 след поставени 3 дози qHPV ваксина, между приключването на ваксинирането с qHPV ваксината и началото на ваксинирането с Gardasil 9, е направен интервал от най-малко 12 месеца за 3-дозовата схема (времевият интервал варира от приблизително 12 до 36 месеца).

Серопозитивността към ваксиналните HPV типове в популацията по протокол варира от 98,3 до 100 % на Месец 7 при участници, получили Gardasil 9. GMT към HPV типове 6, 11, 16, 18 са по-високи в сравнение с популацията, на която не е прилагана преди това qHPV ваксина в други проучвания, докато GMT към HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 са по-ниски. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

### **Имуногенност при участници, инфектирани с HIV**

Не са провеждани клинични проучвания на Gardasil 9 сред инфектирани с HIV индивиди.

Проведено е проучване, което документира безопасността и имуногенността на qHPV ваксината при 126 участници, инфектирани с HIV, на възраст 7 до 12 години, с CD4 %  $\geq 15$  на изходното ниво и най-малко 3-месечна високоактивна антиретровирусна терапия (highly active antiretroviral therapy, HAART) при участници с ниво на CD4 %  $< 25$  (96 от които са получили qHPV ваксина). Сероконверсия настъпва и към четирите антигена при повече от 96 % от участниците. GMT до известна степен са по-ниски от тези, съобщени при неинфектирани с HIV участници на същата възраст, в други проучвания. Клиничната значимост на по-ниския отговор не е известна. Профилът на безопасност е сходен с този при неинфектирани с HIV участници в други проучвания. Процентът на CD4 % или плазмената HIV РНК не се повлияват от имунизацията.

### **Имунен отговор към Gardasil 9 при 2-дозова схема при лица на възраст 9 до 14 години**

Протокол 010 измерва HPV антитяло-отговорите към 9 HPV типа след имунизация с Gardasil 9 в следните кохорти: момичета и момчета на възраст 9 до 14 години, на които са приложени 2 дози на 6-месечен или 12-месечен интервал (+/- 1 месец); момичета на възраст 9 до 14 години, на които са приложени 3 дози (на 0, 2, 6 месеца); и жени на възраст 16 до 26 години, на които са приложени 3 дози (на 0, 2, 6 месеца).

Един месец след последната доза от предписаната схема между 97,9 % и 100 % от участниците във всички групи са серопозитивни за антитела срещу 9 ваксинални HPV типа. GMT са по-високи при момичета и момчета, на които са приложени 2 дози Gardasil 9 (било на 0, 6 месеца или на 0, 12 месеца), отколкото при момичета и жени на възраст 16 до 26 години, на които са приложени 3 дози Gardasil 9 (на 0, 2, 6 месеца) за всеки от 9-те ваксинални HPV типа. На базата на това съотнасяне на имуногенността се прави заключение за ефикасността на 2-дозовата схема на имунизация с Gardasil 9 при момичета и момчета на възраст 9 до 14 години.

В същото проучване при момичета и момчета на възраст 9 до 14 години един месец след последната ваксинална доза GMT са числено по-ниски за някои от ваксиналните типове след 2-дозова схема, отколкото след 3-дозова схема (напр. HPV типове 18, 31, 45 и 52 след 0, 6 месеца и HPV тип 45 след 0, 12 месеца). Клиничната значимост на тези резултати не е известна.

При момичета и момчета, на които са приложени 2 дози в интервал от 6 или 12 месеца (+/- 1 месец), персистирането на антитяло-отговора е демонстрирано до месец 36; в зависимост от типа HPV, 81 % до 99 % от момичетата и момчетата, на които са приложени 2 дози в интервал от 6 месеца и 88 % до 100 % от момичетата и момчетата, на които са приложени 2 дози в интервал от 12 месеца, са оценени като серопозитивни. На месец 36 GMT при

момичета и момчета на възраст 9 до 14 години, на които са приложени 2 дози в интервал от 6 месеца (+/- 1 месец), остават неинфектирани по отношение на GMT при жени на възраст 16 до 26 години, на които са приложени 3 дози Gardasil 9.

В клинично изпитване персистирането на антитяло-отговора е демонстрирано за най-малко 10 години при момичета на възраст 9 до 13 години, на които са приложени 2 дози qHPV ваксина.

Продължителността на защита при 2-дозова схема на имунизация с Gardasil 9 не е установена.

### Бременност

Не са провеждани конкретни проучвания с Gardasil 9 при бременни жени. qHPV ваксина е използвана като активна контрола по време на програмата за клинично разработване на Gardasil 9.

По време на клинично разработване на Gardasil 9, 2 586 жени (1 347 в групата на Gardasil 9 срещу 1 239 в групата на qHPV ваксината) са съобщили за поне една бременност. Типът на аномалиите или съотношението на бременности с нежелан изход при участници, които са получили Gardasil 9 или qHPV ваксина, са сравними и сходни с тези в общата популация. (вж. точка 4.6).

### **Предпазване от ювенилна рецидивираща респираторна папиломатоза (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, JoRRP) чрез ваксиниране на момичета и жени с детероден потенциал**

JoRRP се причинява от инфекция на горните дихателни пътища главно с HPV тип 6 и 11, придобита вертикално (от майка на дете) по време на раждане. Обсервационни проучвания в САЩ и Австралия показват, че въвеждането на qHPV ваксина след 2006 г. е довело до намаляване на честотата на JoRRP на популационно ниво.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове, което включва оценка на токсичност при единична доза и на локална поносимост, не показва наличие на конкретни рискове при хора.

Gardasil 9, приложен при женски плъхове, не оказва ефекти върху способността за чифтосване, фертилитета или ембрионалното/феталното развитие.

Gardasil 9, приложен при женски плъхове, не оказва ефекти върху развитието, поведението, репродуктивните способности или фертилитета на потомството. Антителата срещу всичките 9 HPV типове се предават на потомството по време на бременността и кърменето.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Хистидин  
Полисорбат 80 (E433)  
Боракс (E285)

Вода за инжекции

За адюванта вижте точка 2.

## **6.2 Несъвместимости**

Поради липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

### Gardasil 9 инжекционна суспензия:

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява. Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Gardasil 9 трябва да се приложи възможно най-скоро след като е изваден от хладилника.

Данните за стабилност показват, че компонентите на ваксината са стабилни в продължение на 96 часа, когато се съхранява при температура от 8 °C до 40 °C или за 72 часа, когато се съхранява при температура от 0 °C до 2 °C. В края на този период Gardasil 9 трябва да се използва или да се изхвърли. Тези данни са предназначени да насочат медицинските специалисти само в случай на временно отклонение от необходимата температура за съхранение.

### Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка:

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява. Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Gardasil 9 трябва да се приложи възможно най-скоро след като е изваден от хладилника.

Данните за стабилност показват, че компонентите на ваксината са стабилни в продължение на 96 часа, когато се съхранява при температура от 8 °C до 40 °C или за 72 часа, когато се съхранява при температура от 0 °C до 2 °C. В края на този период Gardasil 9 трябва да се използва или да се изхвърли. Тези данни са предназначени да насочат медицинските специалисти само в случай на временно отклонение от необходимата температура за съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

### Gardasil 9 инжекционна суспензия:

0,5 ml суспензия във флакон (стъкло) със запушалка (халобутил) и отчупващо се пластмасово капаче (алуминиева обкатка) в опаковки по 1.

### Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка:

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло) с глава на бутало (силиконизиран бромобутилов еластомер с покритие FluroTec) и предпазно капаче (синтетична изопрен-бромобутилова смес) в опаковки по 1 или 10 с игли или в опаковка по 10 без игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Gardasil 9 инжекционна суспензия:

- Преди разклащане Gardasil 9 може да изглежда като бистра течност с бяла утайка.
- Разклатете добре преди употреба, за да се получи суспензия. След старателно разклащане Gardasil 9 представлява бяла, мътна течност.
- Преди прилагане на суспензията, проверете визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Изхвърлете ваксината, ако съдържа частици и/или изглежда променена на цвят.
- Изтеглете дозата от 0,5 ml ваксина от еднодозовия флакон, като използвате стерилна игла и спринцовка.
- Инжектирайте незабавно интрамускулно (i.m.), за предпочитане в делтоидната област в горната част на мишницата или в горната предно-латерална област на бедрото.
- Ваксината трябва да се използва както се доставя. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка:

- Преди разклащане Gardasil 9 може да изглежда като бистра течност с бяла утайка.
- Разклатете добре предварително напълнената спринцовка преди употреба, за да се получи суспензия. След старателно разклащане Gardasil 9 представлява бяла, мътна течност.
- Преди прилагане на суспензията, проверете визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Изхвърлете ваксината, ако съдържа частици и/или изглежда променена на цвят.
- Изберете подходяща игла, за да осигурите интрамускулното (i.m.) приложение в зависимост от големината и теглото на Вашия пациент.
- В опаковките с игли са предоставени по две игли с различна дължина, на спринцовка.
- Поставете иглата, като въртите по посока на часовниковата стрелка, докато прикрепите иглата здраво към спринцовката. Приложете цялата доза съгласно стандартния протокол.
- Инжектирайте незабавно интрамускулно (i.m.), за предпочитане в делтоидната област в горната част на мишницата или в горната предно-латерална област на бедрото.

- Ваксината трябва да се използва както се доставя. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10 юни 2015 г.  
Дата на последно подновяване: 16 януари 2020 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Merck Sharp & Dohme LLC  
770 Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486  
САЩ

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer-Gasse 5-11  
Meidling, Vienna, 1121  
Австрия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА  
Еднодозов флакон, опаковка по 1**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Gardasil 9 инжекционна суспензия  
9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна, адсорбирана)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml):  
HPV Тип 6 L1 протеин 30 µg  
HPV Тип 11 и 18 L1 протеин 40 µg  
HPV Тип 16 L1 протеин 60 µg  
HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 L1 протеин 20 µg

адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (0,5 mg Al).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, хистидин, полисорбат 80, боракс, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционна суспензия  
1 флакон (0,5 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно (i.m.) приложение  
Да се разклати добре преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1007/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ  
ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Gardasil 9 инжекция  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

MSD

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА  
Предварително напълнена спринцовка с 2 игли, опаковка по 1, 10**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна, адсорбирана)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml):  
HPV Тип 6 L1 протеин 30 µg  
HPV Типове 11 и 18 L1 протеин 40 µg  
HPV Тип 16 L1 протеин 60 µg  
HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 L1 протеин 20 µg

адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (0,5 mg Al).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, хистидин, полисорбат 80, боракс, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционна суспензия  
1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) с 2 игли  
10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) с 2 игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕИ ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно (i.m.) приложение  
Да се разклати добре преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.  
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА  
Предварително напълнена, опаковка по 10**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна, адсорбирана)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml):

HPV Тип 6 L1 протеин	30 µg
HPV Типове 11 и 18 L1 протеин	40 µg
HPV Тип 16 L1 протеин	60 µg
HPV типове 31, 33, 45, 52 и 58 L1 протеин	20 µg

адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (0,5 mg Al).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, хистидин, полисорбат 80, боракс, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционна суспензия

10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕИ ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно (i.m.) приложение  
Да се разклати добре преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.  
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1007/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Текст върху етикета на предварително напълнената спринцовка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Gardasil 9 инжекция  
i.m.  
9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

MSD

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Gardasil 9 инжекционна суспензия

9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна, адсорбирана)  
(Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed))

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да се ваксинирате, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Gardasil 9 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Gardasil 9
3. Как се прилага Gardasil 9
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gardasil 9
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Gardasil 9 и за какво се използва

Gardasil 9 е ваксина, предназначена за деца и юноши на възраст от 9 години и възрастни. Тя се прилага за предпазване от заболявания, причинявани от човешки папиломавирус (ЧПВ) типове 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58.

Тези заболявания включват преканцерозни лезии и рак на женските гениталии (шийка, вулва и вагина), преканцерозни лезии и рак на ануса, и генитални брадавици при мъже и жени.

Gardasil 9 е проучван при мъже на възраст 9 до 26 години и жени на възраст 9 до 45 години.

Gardasil 9 предпазва срещу типовете ЧПВ, които причиняват повечето от тези заболявания.

Gardasil 9 е предназначен да предпазва от тези заболявания. Ваксината не се използва за лечение на заболяванията, свързани с ЧПВ. Gardasil 9 няма никакъв ефект при лица, които вече имат устойчива инфекция или заболяване, свързани с някой от типовете ЧПВ във ваксината. При лица, които вече са инфектирани с един или повече от типовете ЧПВ във ваксината, Gardasil 9 все пак може да предпази от заболявания, свързани с останалите типове ЧПВ във ваксината.

Gardasil 9 не може да причини заболявания, свързани с ЧПВ.

Когато човек е ваксиниран с Gardasil 9, имунната система (естествената защитна система на организма) стимулира производството на антитела срещу деветте ваксинални типа ЧПВ, за да подпомогне предпазването от заболяванията, причинени от тези вируси.

Ако на Вас или Вашето дете е поставена първа доза Gardasil 9, трябва да завършите пълния имунизационен курс с Gardasil 9.

Ако на Вас или Вашето дете вече е поставена ваксина срещу ЧПВ, попитайте Вашия лекар дали Gardasil 9 е подходяща за Вас.

Gardasil 9 трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да получите Gardasil 9**

### **Не приемайте Gardasil 9, ако Вие или Вашето дете**

- сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на ваксината (изброени в “Други съставки” - вижте точка 6).
- сте развили алергична реакция, след като е била приложена доза Gardasil или Silgard (ЧПВ типове 6, 11, 16 и 18) или Gardasil 9.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете:

- имате нарушение на кръвосъсирването (заболяване, поради което кръвенето е повече от нормалното), например хемофилия;
- имате отслабена имунна система, например поради генетичен дефект, ХИВ инфекция или поради лекарства, които влияят върху имунната система;
- страдате от заболяване, придружено от висока температура. Въпреки това, умерена температура или инфекция на горните дихателни пътища (например простуда) не са причина да отлагате ваксинирането.

След всяка инжекция с игла може да настъпи припадък, понякога съпроводен с падане (най-вече при юноши). Затова информирайте лекаря или медицинската сестра, ако сте имали припадък при минала инжекция.

Както при всяка друга ваксина, Gardasil 9 може да не осигури пълна защита на тези, които се ваксинират.

Gardasil 9 не предпазва от всички типове човешки папиломавирус. Поради това трябва да продължите прилагането на мерки за предпазване от болести, предавани по полов път.

Ваксинирането не замества редовните прегледи на шийката на матката. Ако сте жена, **трябва да продължите да следвате съветите на лекаря за изследване с цитонамазка от шийката на матката/ ПАП тестове, и предпазните и защитните мерки.**

### **Каква друга съществена информация за Gardasil 9 следва Вие или Вашето дете да знаете**

Продължителността на защитата все още не е известна. Провеждат се продължителни клинични проучвания, за да се определи дали е необходима подсилваща (бустер) доза.

### **Други лекарства и Gardasil 9**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Gardasil 9 може да се прилага с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус (T), комбинирана или с коклюш (безклетъчна, компонентна) (ap), и/или с полиомиелит (инактивирана) (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV ваксини) на друго място на инжектиране (друга част от тялото, например другата ръка или крак) при едно и също посещение.

Gardasil 9 може да няма оптимален ефект, ако се използва едновременно с лекарства, които потискат имунната система.

Хормоналните контрацептиви не намаляват осигурената от Gardasil 9 защита.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на тази ваксина. Данните, получени за

ваксинирани с Gardasil 9 бременни жени, не показват повишен риск от спонтанни аборти или раждане на бебета с вродени дефекти.

Въпреки това, ако сте бременна или ако забременеете по време на курса на ваксинация се препоръчва да отложите или прекъснете ваксинацията, докато вече не сте бременна.

Gardasil 9 може да се прилага на жени, които кърмят или възнамеряват да кърмят.

### **Шофиране и работа с машини**

Gardasil 9 може да повлияе слабо и временно способността за шофиране или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

### **Gardasil 9 съдържа натриев хлорид**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Gardasil 9**

Gardasil 9 се прилага от Вашия лекар под формата на инжекция. Gardasil 9 е предназначен за юноши и възрастни над 9 години.

### **Ако към момента на първата инжекция сте на възраст от 9 до 14 години включително**

Gardasil 9 може да се прилага по 2-дозова схема:

- Първа инжекция: на определена дата
- Втора инжекция: поставена между 5 и 13 месеца след първата инжекция

Ако втората доза от ваксината бъде поставена по-рано от 5 месеца след първата доза, винаги трябва да се постави и трета доза.

Gardasil 9 може да се прилага по 3-дозова схема:

- Първа инжекция: на определена дата
- Втора инжекция: 2 месеца след първата инжекция (не по-рано от един месец след първата доза)
- Трета инжекция: 6 месеца след първата инжекция (не по-рано от 3 месеца след втората доза)

Трите дози трябва да се приложат в рамките на 1 година. Моля, говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

### **Ако към момента на първата инжекция сте на възраст 15 години и повече**

Gardasil 9 трябва да се прилага по 3-дозова схема:

- Първа инжекция: на определена дата
- Втора инжекция: 2 месеца след първата инжекция (не по-рано от един месец след първата доза)
- Трета инжекция: 6 месеца след първата инжекция (не по-рано от 3 месеца след втората доза)

Трите дози трябва да се приложат в рамките на 1 година. Моля, говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

Препоръчително е лица, на които като първа доза е поставен Gardasil 9, да завършат курса на ваксиниране с Gardasil 9.

Gardasil 9 се прилага като инжекция през кожата в мускул (за предпочитане мускул в горната част на мишницата или бедрото).

### **Ако сте пропуснали една доза от Gardasil 9**

Ако пропуснете запланувана инжекция, Вашият лекар ще реши кога да приложи пропуснатата доза.

Важно е да следвате указанията на Вашия лекар или медицинската сестра относно следващите посещения за прилагане на поредната доза. Ако забравите или не можете да посетите Вашия лекар на определената дата, потърсете съвет от него. Когато Gardasil 9 се прилага като първа доза, курсът на ваксиниране трябва да завърши с Gardasil 9, а не с друга ваксина срещу ЧПВ.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на тази ваксина, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички ваксини, тази ваксина може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При прилагането на Gardasil 9 могат да бъдат наблюдавани следните нежелани реакции:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души): нежелани реакции на мястото на инжектиране (болка, подуване и зачервяване) и главоболие.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души): нежелани реакции на мястото на инжектиране (посиняване и сърбеж), повишена температура, умора, замаяност и гадене.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души): подуване на лимфни възли (шия, подмишници или слабини); копривна треска (уртикария); припадък, понякога съпроводен с треперене или вцепеняване; повръщане; ставна болка; мускулни болки; необичайна умора или слабост; втрисане; общо неразположение, подутина (възел) на мястото на инжектиране.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души): алергични реакции.

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): сериозни алергични реакции (анафилактична реакция).

Когато Gardasil 9 се прилага с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна) и полиомиелит (инактивирана) по време на същата визита, има повече случаи на подуване на мястото на инжектиране.

Съобщено е за припадък, понякога съпроводен с треперене или вцепеняване. Въпреки че припадъците не са чести, пациентите трябва да се наблюдават за около 15 минути след поставянето на ваксината срещу ЧПВ.

**Следните нежелани реакции са съобщавани за Gardasil или Silgard и може да бъдат наблюдавани при употреба на Gardasil 9:**

Съобщени са алергични реакции. Някои от тези реакции са тежки. Симптомите могат да включват затруднено дишане и хрипове.

Както при други ваксини, наблюдаваните при обща употреба нежелани реакции включват: мускулна слабост, променена чувствителност, изтръпване на ръцете, краката и горната част на тялото, или объркване (синдром на Гилен-Баре, остър дисеминиран енцефаломиелит), кръвене или посиняване по-лесно от обичайно, и инфекция на кожата на мястото на инжектиране.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Gardasil 9

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте тази ваксина след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху етикета на флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Gardasil 9

Активните вещества са: високопречистен, неинфекциозен протеин за всеки тип човешки папиломавирус (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58).

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 6 L1 протеин <sup>2,3</sup>	30 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 11 L1 протеин <sup>2,3</sup>	40 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 16 L1 протеин <sup>2,3</sup>	60 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 18 L1 протеин <sup>2,3</sup>	40 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 31 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 33 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 45 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 52 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 58 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма

<sup>1</sup>Човешки папиломавирус = ЧПВ

<sup>2</sup>L1 протеин под формата на вирусоподобни частици, произведени в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1 895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

<sup>3</sup>адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (0,5 милиграма Al).

Аморфният алуминиев хидроксифосфат сулфат е включен във ваксината като адювант. Адювантите се включват, за да подобрят имунния отговор към ваксината.

Другите съставки във ваксиналната суспензия са: натриев хлорид, хистидин, полисорбат 80 (E433), боракс (E285) и вода за инжекции.

### Как изглежда Gardasil 9 и какво съдържа опаковката

1 доза Gardasil 9 инжекционна суспензия е 0,5 ml.

Преди разклащане Gardasil 9 може да изглежда като бистра течност с бяла утайка. След старателно разклащане, ваксината представлява бяла, мътна течност.

Gardasil 9 се предлага в опаковка по 1.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Ireland**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:****Gardasil 9 инжекционна суспензия:**

- Преди разклащане Gardasil 9 може да изглежда като бистра течност с бяла утайка.
- Разклатете добре преди употреба, за да се получи суспензия. След старателно разклащане Gardasil 9 представлява бяла, мътна течност.
- Преди прилагане на суспензията, проверете визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Изхвърлете ваксината, ако съдържа частици и/или изглежда променена на цвят.
- Изтеглете дозата от 0,5 ml ваксина от едnodозовия флакон, като използвате стерилна игла и спринцовка.
- Инжектирайте незабавно интрамускулно (i.m.), за предпочитане в делтоидната област в горната част на мишницата или в горната предно-латерална област на бедрото.
- Ваксината трябва да се използва както се доставя. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

### **Gardasil 9** инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка 9-валентна ваксина срещу човешки папиломавирус (рекомбинантна, адсорбирана) (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed))

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да се ваксинирате, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Gardasil 9 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Gardasil 9
3. Как се прилага Gardasil 9
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gardasil 9
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Gardasil 9 и за какво се използва**

Gardasil 9 е ваксина, предназначена за деца и юноши на възраст от 9 години и възрастни. Тя се прилага за предпазване от заболявания, причинявани от човешки папиломавирус (ЧПВ) типове 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58.

Тези заболявания включват преканцерозни лезии и рак на женските гениталии (шийка, вулва и вагина), преканцерозни лезии и рак на ануса, и генитални брадавици при мъже и жени.

Gardasil 9 е проучван при мъже на възраст 9 до 26 години и жени на възраст 9 до 45 години.

Gardasil 9 предпазва срещу типовете ЧПВ, които причиняват повечето от тези заболявания.

Gardasil 9 е предназначен да предпазва от тези заболявания. Ваксината не се използва за лечение на заболяванията, свързани с ЧПВ. Gardasil 9 няма никакъв ефект при лица, които вече имат устойчива инфекция или заболяване, свързани с някой от типовете ЧПВ във ваксината. При лица, които вече са инфектирани с един или повече от типовете ЧПВ във ваксината, Gardasil 9 все пак може да предпази от заболявания, свързани с останалите типове ЧПВ във ваксината.

Gardasil 9 не може да причини заболявания, свързани с ЧПВ.

Когато човек е ваксиниран с Gardasil 9, имунната система (естествената защитна система на организма) стимулира производството на антитела срещу деветте ваксинални типа ЧПВ, за да подпомогне предпазването от заболяванията, причинени от тези вируси.

Ако на Вас или Вашето дете е поставена първа доза Gardasil 9, трябва да завършите пълния имунизационен курс с Gardasil 9.

Ако на Вас или Вашето дете вече е поставена ваксина срещу ЧПВ, попитайте Вашия лекар дали Gardasil 9 е подходяща за Вас.

Gardasil 9 трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да получите Gardasil 9**

### **Не приемайте Gardasil 9, ако Вие или Вашето дете**

- сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на ваксината (изброени в “Други съставки” - вижте точка 6).
- сте развили алергична реакция, след като е била приложена доза Gardasil или Silgard (ЧПВ типове 6, 11, 16 и 18) или Gardasil 9.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете:

- имате нарушение на кръвосъсирването (заболяване, поради което кръвенето е повече от нормалното), например хемофилия;
- имате отслабена имунна система, например поради генетичен дефект, ХИВ инфекция или поради лекарства, които влияят върху имунната система;
- страдате от заболяване, придружено от висока температура. Въпреки това, умерена температура или инфекция на горните дихателни пътища (например простуда) не са причина да отлагате ваксинирането.

След всяка инжекция с игла може да настъпи припадък, понякога съпроводен с падане (най-вече при юноши). Затова информирайте лекаря или медицинската сестра, ако сте имали припадък при минала инжекция.

Както при всяка друга ваксина, Gardasil 9 може да не осигури пълна защита на тези, които се ваксинират.

Gardasil 9 не предпазва от всички типове човешки папиломавирус. Поради това трябва да продължите прилагането на мерки за предпазване от болести, предавани по полов път.

Ваксинирането не замества редовните прегледи на шийката на матката. Ако сте жена, **трябва да продължите да следвате съветите на лекаря за изследване с цитонамазка от шийката на матката/ ПАП тестове, и предпазните и защитните мерки.**

### **Каква друга съществена информация за Gardasil 9 следва Вие или Вашето дете да знаете**

Продължителността на защитата все още не е известна. Провеждат се продължителни клинични проучвания, за да се определи дали е необходима подсилваща (бустер) доза.

### **Други лекарства и Gardasil 9**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Gardasil 9 може да се прилага с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус (T), комбинирана или с коклюш (безклетъчна, компонентна) (ap), и/или с полиомиелит (инактивирана) (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV ваксини) на друго място на инжектиране (друга част от тялото, например другата ръка или крак) при едно и също посещение.

Gardasil 9 може да няма оптимален ефект, ако се използва едновременно с лекарства, които потискат имунната система.

Хормоналните контрацептиви не намаляват осигурената от Gardasil 9 защита.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на тази ваксина. Данните, получени за

ваксинирани с Gardasil 9 бременни жени, не показват повишен риск от спонтанни аборти или раждане на бебета с вродени дефекти.

Въпреки това, ако сте бременна или ако забременеете по време на курса на ваксинация се препоръчва да отложите или прекъснете ваксинацията, докато вече не сте бременна.

Gardasil 9 може да се прилага на жени, които кърмят или възнамеряват да кърмят.

### **Шофиране и работа с машини**

Gardasil 9 може да повлияе слабо и временно способността за шофиране или работа с машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

### **Gardasil 9 съдържа натриев хлорид**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Gardasil 9**

Gardasil 9 се прилага от Вашия лекар под формата на инжекция. Gardasil 9 е предназначен за юноши и възрастни над 9 години.

### **Ако към момента на първата инжекция сте на възраст от 9 до 14 години включително**

Gardasil 9 може да се прилага по 2-дозова схема:

- Първа инжекция: на определена дата
- Втора инжекция: поставена между 5 и 13 месеца след първата инжекция

Ако втората доза от ваксината бъде поставена по-рано от 5 месеца след първата доза, винаги трябва да се постави и трета доза.

Gardasil 9 може да се прилага по 3-дозова схема:

- Първа инжекция: на определена дата.
- Втора инжекция: 2 месеца след първата инжекция (не по-рано от един месец след първата доза).
- Трета инжекция: 6 месеца след първата инжекция (не по-рано от 3 месеца след втората доза).

Трите дози трябва да се приложат в рамките на 1 година. Моля, говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

### **Ако към момента на първата инжекция сте на възраст 15 години и повече**

Gardasil 9 трябва да се прилага по 3-дозова схема:

- Първа инжекция: на определена дата
- Втора инжекция: 2 месеца след първата инжекция (не по-рано от един месец след първата доза).
- Трета инжекция: 6 месеца след първата инжекция (не по-рано от 3 месеца след втората доза).

Трите дози трябва да се приложат в рамките на 1 година. Моля, говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

Препоръчително е лица, на които като първа доза е поставен Gardasil 9, да завършат курса на ваксиниране с Gardasil 9.

Gardasil 9 се прилага като инжекция през кожата в мускул (за предпочитане мускул в горната част на мишницата или бедрото).

### **Ако сте пропуснали една доза от Gardasil 9**

Ако пропуснете запланувана инжекция, Вашият лекар ще реши кога да приложи пропуснатата доза.

Важно е да следвате указанията на Вашия лекар или медицинската сестра относно следващите посещения за прилагане на поредната доза. Ако забравите или не можете да посетите Вашия лекар на определената дата, потърсете съвет от него. Когато Gardasil 9 се прилага като първа доза, курсът на ваксиниране трябва да завърши с Gardasil 9, а не с друга ваксина срещу ЧПВ.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на тази ваксина, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички ваксини, тази ваксина може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При прилагането на Gardasil 9 могат да бъдат наблюдавани следните нежелани реакции:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души): нежелани реакции на мястото на инжектиране (болка, подуване и зачервяване) и главоболие.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души): нежелани реакции на мястото на инжектиране (посиняване и сърбеж), повишена температура, умора, замаяност и гадене.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души): подуване на лимфни възли (шия, подмишници или слабини); копривна треска (уртикария); припадък, понякога съпроводен с треперене или вцепеняване; повръщане; ставна болка; мускулни болки; необичайна умора или слабост; втрисане; общо неразположение, подутина (възел) на мястото на инжектиране.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души): алергични реакции.

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): сериозни алергични реакции (анафилактична реакция).

Когато Gardasil 9 се прилага с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна) и полиомиелит (инактивирана) по време на същата визита, има повече случаи на подуване на мястото на инжектиране.

Съобщено е за припадък, понякога съпроводен с треперене или вцепеняване. Въпреки че припадъците не са чести, пациентите трябва да се наблюдават за около 15 минути след поставянето на ваксината срещу ЧПВ.

**Следните нежелани реакции са съобщавани за Gardasil или Silgard и може да бъдат наблюдавани при употреба на Gardasil 9:**

Съобщени са алергични реакции. Някои от тези реакции са тежки. Симптомите могат да включват затруднено дишане и хрипове.

Както при други ваксини, наблюдаваните при обща употреба нежелани реакции включват: мускулна слабост, променена чувствителност, изтръпване на ръцете, краката и горната част на тялото, или объркване (синдром на Гилен-Баре, остър дисеминиран енцефаломиелит), кръвене или посиняване по-лесно от обичайно, и инфекция на кожата на мястото на инжектиране.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Gardasil 9

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте тази ваксина след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху етикета на спринцовката след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Gardasil 9

Активните вещества са: високопречистен, неинфекциозен протеин за всеки тип човешки папиломавирус (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58).

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 6 L1 протеин <sup>2,3</sup>	30 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 11 L1 протеин <sup>2,3</sup>	40 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 16 L1 протеин <sup>2,3</sup>	60 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 18 L1 протеин <sup>2,3</sup>	40 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 31 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 33 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 45 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 52 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма
Човешки папиломавирус <sup>1</sup> тип 58 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограма

<sup>1</sup>Човешки папиломавирус = ЧПВ

<sup>2</sup>L1 протеин под формата на вирусоподобни частици, произведени в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1 895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

<sup>3</sup>адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (0,5 милиграма Al).

Аморфният алуминиев хидроксифосфат сулфат е включен във ваксината като адювант. Адювантите се включват, за да подобрят имунния отговор към ваксината.

Другите съставки във ваксиналната суспензия са: натриев хлорид, хистидин, полисорбат 80 (E433), боракс (E285) и вода за инжекции.

### Как изглежда Gardasil 9 и какво съдържа опаковката

1 доза Gardasil 9 инжекционна суспензия е 0,5 ml.

Преди разклащане Gardasil 9 може да изглежда като бистра течност с бяла утайка. След старателно разклащане, ваксината представлява бяла, мътна течност.

Gardasil 9 се предлага в опаковки по 1 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**  
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Ireland**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:****Gardasil 9 инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка:**

- Преди разклащане Gardasil 9 може да изглежда като бистра течност с бяла утайка.
- Разклатете добре предварително напълнената спринцовка преди употреба, за да се получи суспензия. След старателно разклащане Gardasil 9 представлява бяла, мътна течност.
- Преди прилагане на суспензията, проверете визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Изхвърлете ваксината, ако съдържа частици и/или изглежда променена на цвят.
- Изберете подходяща игла, за да осигурите интрамускулното (i.m.) приложение в зависимост от големината и теглото на пациента.
- В опаковките с игли са предоставени по две игли с различна дължина, на спринцовка.
- Поставете иглата, като въртите по посока на часовниковата стрелка, докато прикрепите иглата здраво към спринцовката. Приложете цялата доза съгласно стандартния протокол.
- Инжектирайте незабавно интрамускулно (i.m.), за предпочитане в делтоидната област в горната част на мишницата или в горната предно-латерална област на бедрото.

- Ваксината трябва да се използва както се доставя. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.